

Conceitos em patologia do mediastino. Uma correlação anátomo-radiológica*

VERA LUIZA CAPELOZZI¹

Os vários órgãos e estruturas que compõem o mediastino fazem dele uma vasta caixa de surpresas, a qual abrange um grupo amplo de afecções, incluindo de meros cistos a neoplasias pouco diferenciadas, passando pelo complexo campo dos linfomas. De forma que, na rotina do dia-a-dia, o diagnóstico dessas afecções representa verdadeiro desafio para o patologista. Acresce o fato de que uma das principais abordagens para o diagnóstico inclui a mediastinoscopia. Dessa forma, a representatividade do espécime para estudo e alguns artefatos na sua obtenção podem ser problemáticos para o diagnóstico final. Um dos enfoques principais deste trabalho centra-se nas dificuldades diagnósticas de entidades a partir de espécimes obtidos por mediastinoscopia já no centro cirúrgico, durante colheita do material e na vigência do exame por congelamento. A autora pretende também atualizar a classificação dos tumores e apontar a utilidade da imuno-histoquímica para complementação diagnóstica, os critérios de invasão e metástases.

Os propósitos deste trabalho serão: reconhecer as principais afecções do mediastino, classificar os principais tumores, aplicar critérios para caracterizar a presença de malignidade, identificar marcadores de prognóstico e avaliar quando da necessidade de correlação clínico-radiológica-morfológica.

(*J Pneumol* 1998;24(6):357-370)

Pathology concepts of the mediastinum. An anatomicoradiological correlation

The mediastinum, made up by many organs and structures, comprises a wide range of affections, from simple cysts to low differentiated neoplasias and lymphomas. In their day-to-day activities, the diagnosis of these affections represent a real challenge to the pathologists. Furthermore, one of the main approaches to diagnosis includes mediastinoscopy. Therefore, the representation of the specimen for studies, as well as some artifacts to obtain the specimen, may pose some difficulty for a final diagnosis. This article will focus mainly on the problems faced to diagnose entities from the specimens obtained by mediastinoscopy in the surgical room, during the extraction of the material and at examination by freezing. The article will also update current criteria used to classify the tumors and the use of the immunohistochemistry to complement the diagnosis, criteria of invasion, and metastases. The purposes of this article are: recognize the main affections of the mediastinum, classify the main tumors, apply malignancy criteria, identify prognostic markers, and evaluate when there is need to establish a clinical, radiological and morphological correlation.

Descritores – Mediastino. Patologia do mediastino. Marcadores de prognóstico.

Key words – Mediastinum. Mediastinum pathology. Prognostic markers.

* Apoio financeiro: Fapesp, Capes, CNPq e LIM-HCFMUSP.

1. Professora Associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência – Vera Luiza Capelozzi, Departamento de Patologia – FMUSP, Av. Dr. Arnaldo, 455 – 01246-900 – São Paulo, SP. Fax: (011) 3064-2744 ou 853-8352.

Recebido para publicação em 18/7/97. Reapresentado em 10/12/97. Aprovado, após revisão, em 13/1/98.

INTRODUÇÃO

É antigo o fascínio que a patologia do mediastino desperta nos investigadores dessa área devido a sua variegada expressão histopatológica, tanto que na biópsia obtida por mediastinoscopia requer-se experiência e habilidade do patologista para um diagnóstico definitivo. De fato, tais particularidades têm gerado muitas dificuldades na classificação, diagnóstico e tratamento dos pacientes.

As doenças do mediastino constituem um grupo heterogêneo de afecções de grande complexidade no campo da patologia. Contrariamente às doenças pulmonares difusas,

o diagnóstico de massas mediastinais baseado puramente na história clínica e sinais físicos é extremamente limitado. Muitas dessas lesões são encontradas em pacientes assintomáticos em exames radiológicos de rotina. A responsabilidade do diagnóstico tem sido primariamente do radiologista, sendo a palavra final do patologista, cujo diagnóstico definitivo necessitará, na maioria das vezes, fazer uma correlação radiológica e anatomopatológica. Para tanto, requer amplo conhecimento da arquitetura anatômica, padrões básicos de reações e conhecimentos da apresentação radiológica das lesões.

O texto descrito a seguir é uma tentativa de simplificar as dificuldades que todo patologista enfrenta ao lidar com as doenças do mediastino e fornecer ao radiologista informações sobre a histopatologia e sua correlação com a tomografia computadorizada (TC). Obviamente, a abordagem delineada não é aplicável a todas as situações, havendo casos que permanecerão difíceis de resolver. Apesar disso, a abordagem fornece ao patologista uma sistemática de interpretação das doenças mediastinais que poderá ser aplicada na rotina diagnóstica, ajudando a elaborar os diagnósticos diferenciais do ponto de vista histológico. O esquema apresentado também fornece boa correlação entre as principais alterações histopatológicas e a apresentação radiológica e tomográfica. Reconhecer a distribuição anatômica de uma determinada lesão pode não necessariamente correlacionar-se com a expressão clínica da doença. Abordaremos também neste artigo o papel da biópsia por mediastinoscopia nas doenças mediastinais, embora a TC forneça maiores informações ao clínico sobre qual o melhor sítio para biópsia nessas eventualidades. Obviamente, biópsias obtidas por toracoscopia oferecem maior amostragem tecidual, permitindo valorizar mais acuradamente a distribuição anatômica das lesões e os padrões de reações teciduais. Apesar disso, biópsias por mediastinoscopia freqüentemente incluem tecido suficiente (embora fragmentado), que permite ao patologista mentalmente reconstruir a distribuição e o padrão das lesões. Por outro lado, as alterações detectadas na biópsia por mediastinoscopia deverão ser interpretadas caso a caso, mas é surpreendente como freqüentemente elas são úteis quando devidamente correlacionadas às características clínicas e radiológicas de um dado caso.

ANATOMIA CIRÚRGICA DO MEDIASTINO

O mediastino ocupa o espaço entre as pleuras direita e esquerda, correspondendo ao plano sagital médio do tórax, estendendo-se do esterno à coluna vertebral, contendo assim todas as vísceras torácicas com exceção dos pulmões.

É tradicionalmente dividido em compartimentos: superior, anterior, médio e posterior. Os limites entre tais compartimentos são arbitrários e desprovidos de bases anatômicas concordantes. Contudo, essas divisões têm sido manti-



Figura 1
Divisões do mediastino (visto pela esquerda).

das porque, de certa forma, podem ser correlacionadas com a expressão radiológica dos tumores mediastinais.

Mediastino superior – Espaço interpleural que fica acima do manúbrio e o plano que passa pela face superior do quarto disco intervertebral da vértebra torácica superior.

Mediastino anterior – Espaço que fica entre o esterno (na frente) e o folheto anterior do pericárdio (atrás).

Mediastino médio – Não apresenta delimitações anatômicas, sendo definido apenas por seu conteúdo. É a parte mais ampla do espaço interpleural, contendo: o coração, pericárdio, aorta ascendente, veia cava superior, veia ázigos, bifurcação da traquéia, nervos frênicos e linfonodos.

Mediastino posterior – É delimitado anteriormente pelo folheto posterior do pericárdio, atrás pela coluna vertebral e inferiormente pelo diafragma.

O diagrama da figura 1 contém as divisões (universalmente usadas) do mediastino.

Com base na anatomia cirúrgica do mediastino, que procura englobar vísceras com estrutura e funções relacionadas, uma das classificações unanimemente aceitas entre patologistas, cirurgiões e oncologistas é a apresentada no quadro 1⁽¹⁾.

Considerando a localização anatômica dentro dos compartimentos, um número relativamente pequeno de diagnósticos cobrirá a grande maioria das entidades apontadas na classificação acima (quadro 2)⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO

A biópsia constitui-se em um dos principais procedimentos para diagnóstico de tumores mediastinais. Como já anteriormente abordado, as várias estruturas e órgãos contidos no mediastino fazem dele uma verdadeira caixa de Pandora, resultando em difícil tarefa ao patologista emitir um diagnóstico final em um pequeno espécime de tecido. É nesse contexto que entra em jogo a capacidade do patologista em retirar informações da biópsia e, juntamente com técnicas

QUADRO 1
Classificação dos tumores e cistos primários de mediastino⁽¹⁾

Tumores neurogênicos	Tumores mesenquimais
Neurofibroma	Fibroma/fibrossarcoma
Neurilenoma	Lipoma/lipossarcoma
Neurossarcoma	Mixoma
Ganglioneuroma	Mesotelioma
Ganglioneuroblastoma	Leiomioma/leiomiossarcoma
Neuroblastoma	Rabdomiossarcoma
Quemodectoma	Xantogranuloma
Feocromocitoma	Mesenquimoma
	Hemangioma
	Hemangioendotelioma
	Hemangiopericitoma
	Linfangioma
	Linfangiomioma
	Linfangiopericitoma
Timomas	Tumores endócrinos
Benignos	Tiróide intratorácica
Malignos	Adenoma paratiróide
	Carcinóide
Linfomas	Cistos
Doença de Hodgkin	Pericárdico
Linfoma linfocítico	Broncogênico
Linfoma linfocítico/histiocítico	Entérico
Linfoma histiocítico	Tímico
Linfoma indiferenciado	Ducto torácico
	Inespecífico
Tumores teratodermóides	Tumores neuroectodérmicos
Benignos	Tumor de Askin
Malignos	
Tumores germinativos	
Seminoma	
Carcinoma embrionário	
Coriocarcinoma	
Carcinomas primários	

QUADRO 2
Distribuição dos diagnósticos pelos compartimentos anatômicos⁽¹⁾

Ant/sup	Timo (30%)	Linfomas (20%)	Germinativos (18%)
Médio	Cistos (60%)	Linfomas (21%)	Mesenquimais (9%)
Posterior	Neurogênicos (53%)	Cistos (34%)	Mesenquimais (9%)

complementares (citologia, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica) e radiologia, reconstruir morfológicamente a história natural do tumor em questão.

O acesso cirúrgico do mediastino pode ser dividido de acordo com os propósitos diagnósticos e excisão cirúrgica⁽²⁾ (quadro 3).

QUADRO 3
Acesso cirúrgico do mediastino

Diagnóstico	Excisão cirúrgica
Broncoscopia	Toracotomia
Esofagoscopia	Esternotomia
Mediastinoscopia cervical	Variações dos processos acima
Mediastinoscopia anterior	
Toracoscopia	
Toracostomia	
Videotoracoscopia	

PATOLOGIA DO MADIASTINO DE ACORDO COM A DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA DAS LESÕES NA BIÓPSIA E IMAGEM

A radiografia de tórax ainda persiste como a técnica por imagem mais usada na investigação de massas mediastinais. Todavia, além de situar a massa dentro de um dos compartimentos mediastinais arbitrariamente definidos e talvez evidenciar densidades diferenciais (*e.g.*: calcificações dentro da massa), raramente a radiografia de tórax determinará o diagnóstico exato da lesão visibilizada. Paradoxalmente, quanto maior a tumoração (e, portanto, mais óbvia na radiografia frontal), mais difícil será determinar o sítio exato de sua origem, assim como o diagnóstico diferencial, que é largamente determinado pela localização do tumor dentro do mediastino.

Imagens em cortes finos (tomografia computadorizada de alta resolução; ressonância magnética e ultra-som em algumas circunstâncias) permitem definir com maior precisão um tumor dentro do mediastino⁽³⁾. Outras vezes, diferenças na densidade dentro do tumor (gordura, calcificações, cavitações) poderão indicar características particulares do tecido constituinte. Contudo, apesar dessas características discriminatórias, a distinção definitiva entre benigno e maligno somente será possível com o estudo anatomopatológico.

Apesar disso, características tomográficas de invasão local das estruturas do mediastino e parede torácica adjacente poderão dar evidências indubitáveis de malignidade de um tumor. Exemplo que clarifica essa situação é a demonstração tomográfica de nódulos pleurais metastáticos em timomas. Outro valor indiscutível da tomografia é permitir ao cirurgião estudar a possibilidade de remoção de um tumor mediastinal ou decidir apenas por uma biópsia dirigida por agulha naqueles casos em que a ressecção será impossível. A TC poderá definir com maior precisão e segurança o local exato a ser feita a biópsia com agulha.

Patologistas e radiologistas utilizam-se de imagens para concluir diagnósticos. Radiologistas estão primariamente limitados em detectar anormalidades macroscópicas e sua distribuição no contexto espacial (TC), enquanto patologistas

QUADRO 4
Distribuição anatômica e radiológica das lesões mediastinais

Anatômica	Radiológico (TCAR)
Anterior	<ul style="list-style-type: none"> • Timoma: massa única, bem delimitada • Linfoma: massa única, múltiplos nódulos
Médio	<ul style="list-style-type: none"> • Germinativo: grande massa, necrose • Cistos • Tumores mesenquimais: massa única
Posterior	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma: massa única, múltiplos nódulos • Neurogênico: massa única • Cistos • Tumor mesenquimal: massa única

se concentram nos aspectos íntimos da lesão ao efetuar o exame microscópico (quadro 4). Dessa forma, este artigo procurará explorar semelhanças entre os aspectos patológicos e radiológicos apresentados pelos vários tumores mediastinais.

VALORIZAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES MEDIASTINAIS IDENTIFICANDO CARACTERÍSTICAS ORGANOTÍPICAS

Na maioria das vezes, no material de biópsia o tumor pode vir representado através de proliferação monótona de células redondas ou ovais, cujo diagnóstico diferencial abrangerá: timomas, linfomas, tumores germinativos e neuroendócrinos. Passamos então a caracterizar tais tumores.

TIMOMAS

Neoplasias tímicas de evolução longa despertam a atenção dos patologistas por seu amplo espectro histopatológico e comportamento clínico, que têm servido como base das dificuldades em classificar e estabelecer prognóstico em tais tumores. Felizmente, as neoplasias epiteliais tímicas são, na grande maioria, lesões com alto grau de diferenciação que histologicamente procuram exteriorizar características organotípicas do timo normal, convencionalmente chamadas de timomas⁽⁴⁾. Todavia, um pequeno número de neoplasias epiteliais tímicas primárias distingue-se pela perda das características organotípicas do timo normal, prevalecendo atipia citológica, tais lesões sendo designadas como carcinomas tímicos^(5,6). Entre os dois extremos, situa-se um pequeno número de lesões com sobreposição das características histológicas dos timomas e carcinomas tímicos. Tumores exibindo características organotípicas bem diferenciadas dos timomas com ausência de atipias podem ocasionalmente dar metástases e ter curso clínico agressivo^(7,8). Tal comportamento tem resultado, em numerosos estudos, em esforço para definir parâmetros que possam prever comportamento biológico de tais tumores. No texto a seguir, abordaremos os diferentes sistemas classificatórios propostos, bem

como apresentaremos nossa experiência com estas neoplasias.

CARACTERÍSTICAS ORGANOTÍPICAS

O timo é um órgão linfoepitelial funcionalmente complexo. Tumores epiteliais tímicos podem apresentar três espectros diferenciais, de acordo com a presença ou ausência de invasão dos tecidos adjacentes: benignos (timomas), intermediários e malignos (carcinomas). Usualmente, localizam-se no mediastino anterior, como massas encapsuladas ou invasivas, ambas podendo apresentar áreas de necrose, calcificação, fibrose e degeneração cística. Histologicamente, os tumores são compostos por células poligonais amplas com citoplasma claro/eosinofílico e núcleos redondos com nucléolos pequenos. Alguns tumores são formados por células fusiformes. Septos fibrosos dividem o tumor em nódulos, com variável infiltração por linfócitos reativos. Espaços perivasculares, cistos, estruturas glanduliformes, rosetas, arranjo estoriforme podem ser comuns.

Mitoses e atipias são mínimas em contraste aos carcinomas. Até recentemente, dava-se pouco valor ao papel da histologia no comportamento biológico dos timomas. Este, na realidade, é estimado pelo clínico durante a análise da imagem radiológica e pelo cirurgião durante a ressecção. Obviamente, as lesões com invasão macroscópica das estruturas adjacentes têm mais probabilidade de recorrência, morbidade e mortalidade. Todavia, muitas vezes o cirurgião sente dificuldade em discernir entre adesões fibrosas e invasão franca. Nessas situações, a análise histológica para invasão capsular é crucial^(9,10).

CLASSIFICAÇÃO

O quadro 5 expõe as várias classificações preconizadas para os timomas.

O termo timoma refere-se a uma proliferação neoplásica de células epiteliais tímicas. Através dos anos, numerosas tentativas de classificar esses tumores têm sido apresentadas na literatura. A mais popular é aquela proposta por Bernatz *et al.*⁽¹¹⁾, da Clínica Mayo (EUA), que classifica os timomas de acordo com sua proporção de linfócitos e forma das células epiteliais neoplásicas (quadro 5). Estudos anátomo-clínicos de grandes séries de timomas, empregando essa classificação, não mostraram correlação estatística com o prognóstico. Por essa razão, Levine e Rosai, em 1978⁽¹²⁾, propuseram uma classificação baseada no comportamento clínico dos timomas (quadro 5), que na realidade não supera o valor do estadiamento clínico em prever prognóstico. A classificação mais popular e com significado estatístico na sobrevida dos pacientes foi introduzida em 1981 por Masaoka *et al.* (os números entre parênteses indicam a sobrevida em cinco anos⁽¹³⁾):

- estágio I – tumor encapsulado (92%)
- estágio II – infiltração macro/microscópica das estruturas adjacentes (85%)

QUADRO 5
Classificação dos timomas

Bernatz <i>et al.</i> (1961) ⁽¹¹⁾	Levine e Rosai (1978) ⁽¹²⁾	Marino e Muller-Hermelink (1985) ⁽¹³⁾
Predominant. epiteliais	Benignos	Medular
Predominant. linfocíticos	– encapsulados	Misto
Predominant. mistos	– invasivos	Predominantemente cortical
Predominant. fusiformes	Malignos	Cortical
	– tipo I	Carcinoma tímico bem diferenciado
	– tipo II	
	(carcinomas tímicos)	

- estágio III – infiltração do pericárdio, vasos, etc. (70%)
- estágio IV (50%)

IVA – disseminação pleural/pericárdica;

IVB – disseminação linfática/hematogênica.

Mais recentemente, Marino e Muller-Hermelink (1985)⁽¹⁴⁾ propuseram uma variação dessas classificações concentrando o foco de atenção sobre a célula epitelial, relacionando-a ao desenvolvimento do timo. As células poligonais com nucléolos pequenos são semelhantes àquelas encontradas na cortical do timo normal, caracterizando, portanto, os timomas corticais; já as células fusiformes, com cromatina mais dispersa e ausência de nucléolos, seriam medulares. A mistura dos dois tipos celulares resulta no timoma misto cortico-medular. Casuísticas recentes atribuem papel biológico mais agressivo aos timomas corticais e mistos. Timomas corticais apresentam probabilidade de 50% de mortalidade em cinco anos, enquanto todos os pacientes com timomas medulares estão vivos após cinco anos. Síndromes paraneoplásicas, como *miastenia gravis*, estão associadas com timomas corticais e mistos. Contudo, há muitas controvérsias na literatura a respeito desta classificação. Patologistas questionam seu grau de reprodutibilidade, com base na ampla variabilidade histológica dos tumores e também em sua representatividade. Além disso, as casuísticas são pequenas para análise estatística da sobrevida. Em suma, ainda permanece questionável o papel dos sistemas classificatórios para tumores de timo.

DIFICULDADES NA CARACTERIZAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TIMOMAS

A partir da revisão da literatura tem-se tornado evidente que a classificação das neoplasias epiteliais tímicas representa um desafio para os patologistas. Correntemente, as opiniões dividem-se entre aqueles que acreditam que a classificação histológica fornece suficientes elementos para determinar o comportamento dos tumores e aqueles que vêem no estadiamento o único parâmetro válido para definir comportamento dos timomas. Acreditamos que a verdade provavelmente fica entre as duas opiniões, de forma que a adequada valorização de tais lesões será aquela que incorporará uma combinação de critérios histológicos e estadiamento clínico das lesões.

O conceito de graduação histológica em patologia tem sido tradicionalmente baseado na premissa de que sistemas tumorais seguirão uma progressão em escada em sua evolução histológica, conduzindo a eventual perda de diferenciação. Assim, na maioria dos sistemas tumorais epiteliais o primeiro passo nessa escada é representado pelo carcinoma *in situ*, que então progride para carcinoma invasivo bem diferenciado, moderadamente diferenciado e, finalmente, carcinoma pouco diferenciado. O equivalente de tal espectro não tem sido reconhecido no timo. Uma das razões para isso é a tremenda variação histológica despendida pelo tumor. A outra razão é a tradicional crença de que malignidade no timo não pode ser prevista com base nas características de desdiferenciação e atipia mais do que no comportamento clínico. Por essa razão, neoplasias epiteliais tímicas com evidências citológicas de malignidade (i.é., carcinomas tímicos), têm sido separadas dos timomas convencionais e parecem representar uma entidade totalmente diferente e não-relacionada.

Nossas observações conduzem a crenças opostas. Estudos criteriosos de nossos casos acompanhados de suporte na literatura têm demonstrado que as lesões que chamamos carcinomas tímicos e timomas são intimamente relacionadas, representando extremidades opostas do mesmo espectro de diferenciação. Da mesma forma, temos visto perda progressiva do espectro diferencial de células epiteliais isocromáticas e isomórficas do timoma clássico para células grandes e anaplásicas típicas de epitélio escamoso atípico queratinizante. Essas observações levam-nos a acreditar que as neoplasias epiteliais tímicas abrangem amplo espectro de lesões inter-relacionadas que podem exibir características histológicas variegadas, dependendo do grau de diferenciação. Tais tumores devem ser conceituados como pertencentes a um espectro contínuo de diferenciação, no qual o pólo benigno é ocupado pelo timoma encapsulado e o pólo maligno pelo carcinoma tímico.

A grande variabilidade nas características histológicas e no grau de crescimento desses tumores leva-nos a crer que os parâmetros mais fidedignos para determinar o grau de desdiferenciação nas neoplasias epiteliais tímicas seja a presença ou ausência de características organotípicas do timo

QUADRO 6
Fatores de prognóstico nas neoplasias epiteliais tímicas

Grau histológico	Estadiamento patológico
Timoma	Encapsulado
Timoma atípico	Invasivo
Carcinoma tímico	Metastático

normal, as quais incluem: 1) arquitetura lobular; 2) dupla população celular; 3) espaços perivascularres; 4) áreas “medulares” de diferenciação; 5) ausência de atipias citológicas. De acordo com tais parâmetros, tumores poderão apresentar-se como bem diferenciados (timoma), pouco diferenciados (carcinoma tímico) ou intermediário (timoma atípico). Como acontece em outros sistemas classificatórios, essa categorização histológica não permite determinar acuradamente o prognóstico e comportamento clínico das lesões. Assim, uma combinação do grau histológico com o estadiamento patológico poderá ser aplicada para prever comportamento nas neoplasias epiteliais tímicas (quadro 6).

De acordo com os fatores prognósticos apresentados no quadro 6, as neoplasias tímicas seriam assim classificadas:

Timoma – Abordaremos os padrões histológicos básicos de apresentação dos timomas. Destacaremos a seguir algumas variantes. Um timoma caracterizado por proeminente componente celular rabdoide (habitualmente presente no timo) tem sido designado como timoma rabdomiomatoso. Outra variação encontrada é a presença de um componente estromal de células fusiformes pseudo-sarcomatoso conferindo semelhança com carcinossarcoma. Outra característica macroscópica dos timomas que pode levar ao diagnóstico errôneo de invasão é a presença de aderências fibrosas às estruturas mediastinais, acompanhadas por áreas de infarto que podem ser interpretadas como necrose.

Timoma atípico – Este termo é reservado para a neoplasia composta por proliferação de células grandes, poligonais, com amplo citoplasma, núcleos vesiculosos, nucléolos proeminentes e ocasionais mitoses. Focos de diferenciação escamosa estão freqüentemente presentes. Apesar dessas características de atipia celular, a neoplasia mantém ainda o

arranjo organotípico do timo. Esses tumores tendem a ser mais invasivos que os timomas convencionais, embora possam ser encapsulados e bem circunscritos. Correspondem aos “carcinomas tímicos bem diferenciados” de Kirschner *et al.*⁽¹⁵⁾.

Carcinoma tímico – Estes tumores são caracterizados por sua grande variabilidade na aparência morfológica. Um grande número de variantes histológicas tem sido descrito, todas as quais parecendo ter contrapartidas em tumores semelhantes em outros órgãos. Tais tumores caracterizam-se pela perda das características organotípicas dos timomas e pela presença de evidências citológicas de malignidade. Um estudo em série grande de casos separa os tumores com base no comportamento clínico e características histológicas em duas categorias (quadro 7)⁽⁶⁻¹⁶⁾.

TUMORES LINFÓIDES DO MEDIASTINO

DOENÇA DE HODGKIN

Doença de Hodgkin mediastinal primária pode aparecer no timo ou nos linfonodos mediastinais. É usualmente do tipo esclerose nodular, caracterizada por septos de tecido conjuntivo e células lacunares em adição às clássicas células de Reed-Sternberg. Dois graus de doença de Hodgkin, esclerose nodular, são reconhecidos: esclerose nodular 1 e esclerose nodular 2; esta última contendo alta proporção de células de Reed-Sternberg e prognóstico pior.

Na doença de Hodgkin primária tímica, elementos tímicos normais são freqüentemente vistos dentro do tumor. Por causa do fundo inflamatório, a doença foi originariamente chamada de “tímite granulomatosa”.

Alguns tumores são densamente escleróticos e dificultados no diagnóstico podem aparecer se as biópsias incluem somente tecido conjuntivo. Doença de Hodgkin pode algumas vezes estar associada com formação de cistos tímicos e esta pode ser a razão para a recorrência da massa após o tratamento^(17,18).

LINFOMA LINFoblástico

Esse termo foi usado pela primeira vez em 1975 por Barcos e Lukes para descrever uma forma de linfoma mais comumente visto em crianças e adolescentes. Esse tipo de linfoma representa 33% dos linfomas na infância e 5% dos linfomas do adulto. A proporção homem/mulher é de dois

QUADRO 7
Variantes histológicas do carcinoma tímico

Histologia de baixo grau de malignidade	Histologia de alto grau de malignidade
Carcinomas de células escamosas bem diferenciado	Carcinoma não-queratinizante, pouco diferenciado
Carcinoma mucoepidermóide bem diferenciado	Carcinoma mucoepidermóide pouco diferenciado
Carcinoma basalóide	Carcinoma neuroendócrino/pequenas células
	Carcinoma de células claras
	Carcinoma sarcomatóide
	Carcinoma indiferenciado/anaplásico

para um. Além da linfadenopatia, há usualmente envolvimento do sangue periférico e 50% dos pacientes desenvolvem uma massa tímica (sarcoma de Sternberg)⁽¹⁹⁻²¹⁾. As características são semelhantes às de uma leucemia linfoblástica aguda. As células são uniformes com cromatina fina, nucléolos inconspícuos e alto índice de mitoses. Em alta proporção de casos os núcleos têm aparência convoluta. A maioria dos tumores (em torno de 80%) é do tipo células T e tidos como oriundos dos linfócitos tímicos. Eles expressam CD1 e outros marcadores refletindo diferentes estádios de maturação tímica, com fenótipo mais maduro do que na leucemia linfoblástica de células T.

LINFOMAS DE CÉLULAS GRANDES

Esse tipo de linfoma ocorre em todas as idades, mas a incidência mais alta verifica-se na quarta década. É cerca de duas vezes mais comum em mulheres. Esses tumores nascem dentro do timo e disseminam-se localmente para envolver pulmão, pericárdio, parede torácica e veia cava superior. Envolvimento das vísceras como rins e adrenais parece relativamente comum se comparado com disseminação nodal.

Os tumores podem ter origem em uma linhagem de células B residentes do timo. As células, geralmente, assemelham-se a centroblastos grandes, com núcleos chanfrados ou multilobados. O citoplasma é freqüentemente abundante e claro. Muitos tumores mostram característica esclerose com amoldamento e compartimentalização das células. O diagnóstico diferencial inclui carcinoma metastático, carcinoma tímico e seminoma⁽²²⁾.

TUMORES GERMINATIVOS

Apresentam diferentes sistemas classificatórios em decorrência de controvérsias existente quanto à sua histogênese. Teillum (1971) foi o primeiro a classificá-los como oriundos de células germinativas pluripotenciais capazes de dar origem aos seminomas e tumores embrionários e extra-embrionários. Os tumores embrionários incluem o teratoma maduro diferenciado (TD), o teratoma maligno intermediário (MTI) e o teratoma maligno indiferenciado (MTU). Essa classificação é a mais usada pelos britânicos. Já na classificação norte-americana, MTUs são denominados como carcinomas embrionários. Os tumores extra-embrionários são teratoma maligno trofoblástico (MTT, britânica) ou coriocarcinoma (norte-americana) e tumor de saco vitelino (britânica) ou carcinoma infantil embrionário (norte-americana)⁽²³⁾.

TERATOMAS – O tumor germinativo mais comum é o teratoma benigno, freqüentemente por achado acidental. A proporção de 4:1 de tumores germinativos benignos para malignos no mediastino é semelhante ao ovário, mas difere do testículo, onde predominam os tumores malignos. O tumor pode variar de 3 a 15cm e de 25 a 500g de peso. Quanto maior o tamanho, maior a probabilidade de malignidade aos cortes seriados, que sempre devem ser efetuados. Reco-

menda-se tomar um corte para cada centímetro no maior diâmetro do tumor ou para cada 10 gramas de tecido. Rotura do conteúdo do teratoma pode determinar aderências fibrosas e mediastinite esclerosante de difícil diagnóstico diferencial com teratoma maligno invasivo. Tecido tímico residual é freqüentemente visto na periferia. Todas as três camadas de células germinativas estão presentes, mas derivados ectodérmicos são mais comuns, 70-80% contendo pele e neuroglia. Pâncreas também é encontrado mais comumente nos teratomas mediastinais, enquanto dentes são um achado raro em comparação aos ovários. Quando elementos imaturos estão presentes, tais como neuroepitélio, mesênquima primitivo, etc., o comportamento é ainda benigno na criança, mas indicativo de malignidade no indivíduo com mais de 15 anos. Esses teratomas imaturos são raros. Tumores germinativos podem ser mistos. Assim, elementos de seminomas, teratomas malignos do tipo MTI, MTU, MTT ou saco vitelino devem ser procurados em um teratoma em que os elementos teratomatosos são imaturos. Um sarcoma de alto grau pode desenvolver-se em teratomas imaturos. Teratomas totalmente maduros raramente contêm elementos malignos. Malignidades hematológicas de vários tipos podem ocorrer em associação com tumores germinativos mediastinais, especialmente teratomas imaturos com ou sem componentes de saco vitelino. Leucemia aguda e histiocitose maligna são duas formas comuns. Tem sido proposto que a histogênese comum para ambos é o intestino posterior, sítio de origem de células germinativas primitivas e células hematopoéticas. O seminoma é incomum como um tumor primário no mediastino com 200 casos descritos na literatura^(23,24). Predomina nos homens. Consiste de grandes células redondas e uniformes com núcleos vesiculosos, nucléolos proeminentes e citoplasma claro. Um denso infiltrado linfocitário e histiocítico pode obscurecer as células tumorais e sugerir um linfoma ou carcinoma tímico. Colorações específicas podem ser úteis, estando o glicogênio freqüentemente presente. A imuno-histoquímica para fosfatase alcalina placentária é usualmente positiva, enquanto queratina é negativa, um marcador útil para diferenciar de um carcinoma. Seminomas mediastinais têm excelente prognóstico após radio ou quimioterapia. Teratomas malignos indiferenciados MTU contêm áreas sólidas, glandulares e papilíferas francamente malignas. Essas áreas são raras no mediastino como lesões puras, diferente do que acontece no testículo. O tumor é imunorreativo para queratinas. O teratoma maligno trofoblástico MTT na forma pura é raro no mediastino. Por causa de seu potencial em sofrer regressão espontânea no testículo, este fato deve ser realçado antes de um diagnóstico de MTT mediastinal primário. Consiste de sinciotrofoblastos e citotrofoblastos entremeados com extensas áreas de necrose e hemorragia. Níveis elevados de gonadotrofina coriônica (HCG) são detectados no soro e imuno-histoquímica para HCG é positiva no tumor^(23,24).

QUADRO 8
Características organotípicas dos tumores mediastinais de células redondas e pequenas

Características	Timoma	Linfoma	Germinativo	Neuroendócrino
Histoarquitetura	Lóbulos, cápsula e traves fibrosas	Difuso, pseudonodular, esclerose difusa	Compartimentos, traves finas	Organóide: rosetas, túbulos, bandas
Núcleos	Cromatina fina, fusiforme, mitoses raras	Cromatina fina, nucléolo, mitoses	Cromatina grosseira, nucléolo, mitoses	“Sal e pimenta”, mitoses raras
Citoplasma	Variação	Variação	Glicogênio	Eosinofílico
Outras	Remanescente timo	Necrose, invasão	Centros germinativos	

TUMOR DE SACO VITELINO – É raro também em sua forma pura no mediastino. São tumores altamente agressivos com rápida disseminação para outros sítios. O tumor apresenta um padrão tubulopapilar com os diagnósticos corpos de Schiller-Duval presentes. Alfa-fetoproteína freqüentemente está elevada no soro e no tumor. É imunorreativo para queratinas e variavelmente positivo para antígeno de membrana epitelial (EMA), alfa-fetoproteína e alfa-1-antitripsina^(23,24).

TUMORES GERMINATIVOS MISTOS – São comuns no mediastino e expressam dois ou mais padrões. O mais comum é o teratoma imaturo/MTU. Seminoma, tumor de saco vitelino e MTT são também encontrados em combinação com um ou outro teratoma imaturo ou MTU. A presença de MTT, tumor vitelino ou elementos sarcomatosos é indicativa de comportamento mais agressivo^(23,24).

Antes do desenvolvimento da quimioterapia com cisplatina, o prognóstico dos tumores germinativos malignos não-seminomatosos era sombrio, com baixa sobrevida em dois anos, pela presença de doença disseminada. Agora, com a quimioterapia, 50% dos casos têm expectativa de sobrevida semelhante à dos tumores testiculares avançados^(23,24).

TUMORES NEUROGÊNICOS

NEUROBLASTOMA – A apresentação histológica é a mesma da do grupo “tumores de células pequenas na infância” (quadro 8), com a presença de rosetas Homer-Wright sendo consideradas diagnósticas. Em sua ausência, o uso de imunohistoquímica e microscopia eletrônica diferenciará entre os outros tumores dessa categoria – sarcoma de Ewing, linfoma, rabdomiossarcoma e doença de Hodgkin. A presença de deleções ou rearranjos no braço curto do cromossomo 1 em 80% dos neuroblastomas pode ser também de valor diagnóstico. A graduação histológica dos neuroblastomas é crítica, na medida em que o modo de tratamento a ser empregado é dela dependente⁽²⁵⁻²⁷⁾.

GANGLIONEUROBLASTOMA – É considerado como um neuroblastoma parcialmente diferenciado, no qual parte do tumor consiste de células pequenas e redondas e a outra parte inclui células ganglionares e de Schwann. Esses dois componentes podem estar entremeados (tipo misto) ou nitidamente segregados (tipo composto). Esta última apresenta-

ção é mais comum no mediastino e está associada com melhor prognóstico⁽²⁵⁻²⁷⁾.

GANGLIONEUROMA – É um tumor benigno de adolescentes e adultos, sendo o mediastino superior o local mais comum. Aparece como lesão *de novo*, mas há casos bem documentados de neuroblastomas maturados para ganglioneuromas espontaneamente ou em resposta ao tratamento. A forma de apresentação pode ocorrer com diarreia profusa em decorrência da elaboração de substâncias secretoras como o peptídeo vasoativo intestinal (VIP). Macroscopicamente, é um tumor encapsulado semelhante a um mioma uterino e os aspectos histopatológicos são os mesmos de um neurofibroma contendo células ganglionares⁽²⁵⁻²⁷⁾.

PARAGANGLIOMAS – São os tumores neurais mediastinais menos comuns encontrados na região da artéria pulmonar, arco aórtico e mediastino posterior. Quarenta e cinco por cento dos tumores de arco aórtico são curáveis por ressecção cirúrgica, o restante invadindo localmente e freqüentemente recorrendo. Metástases a distância estão presentes em 10% dos casos. Há incidência igual entre os sexos com os pacientes na faixa dos 40 anos. No mediastino posterior apresentam-se em indivíduos mais jovens e 50% são funcionais⁽²⁵⁻²⁷⁾.

TUMORES MESENQUIMAIS

LIPOMA é um dos tumores mesenquimais mais comuns no mediastino. É grande e localizado abaixo do diafragma. A presença de tecido tímico pode levar ao diagnóstico de timolipoma. Outros tumores benignos de tecido gorduroso no mediastino incluem: lipoblastoma, lipoblastoma da infância, hibernoma e o angiolipoma⁽²⁸⁾.

LINFANGIOMA é outro tumor mediastinal comum. São vistos na criança no mediastino ântero-superior, em continuidade com um componente cervical^(28,29).

HEMANGIOMA do tipo cavernoso, hemangiopericitomas, hemangioendotelioma epitelióide e angiossarcomas são exemplos raros de tumores vasculares no mediastino⁽²⁸⁾.

LEIOMIOMA, tumor fibroso solitário, lipossarcoma, sarcoma sinovial são outros exemplos de tumores mesenquimais no mediastino⁽²⁸⁾.

QUADRO 9
Marcadores imuno-histoquímicos dos tumores mediastinais

Tumor/marcador	Epiteliais	Linfóides	Germinativos	Neuroendócrinos
Timomas	AE1 + AE3	CD43/CD20		
Linfomas				
• Hodgkin	CD15/CD30			
• Linfoblástico	CD45/CD43			
• Linfoma grandes células	CD20/CD43			
• Sarcoma granulocítico	Lisozima			
• Linfomas MALT	CD20/CD43			
• Plasmocitoma	Kappa, lambda			
Germinativos			Fosfatase alcalina β-HCG α-fetoproteína	Leu7
Neuroendócrinos	Queratina (focal)			Cromogranina A Sinaptofisina Leu7

DIFICULDADES NA CARACTERIZAÇÃO ORGANOTÍPICA DOS TUMORES

O quadro 8 exibe as características organotípicas diferenciais entre os tumores de mediastino constituídos por células redondas.

No material de biópsia, muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico específico do tumor com base nas características organotípicas. Este é o ponto no qual devem entrar as técnicas complementares (imuno-histoquímica e microscopia eletrônica) e a correlação anátomo-radiológica.

IMUNOCITOQUÍMICA, CITOMETRIA DE FLUXO

Nos timomas, a presença de queratinas nas células epiteliais é extremamente útil, especialmente para identificá-las em lesões ricas em fundo linfocitário, que requerem o diagnóstico diferencial com linfomas. EMA e CEA também podem ser detectados^(30,31). Leu-7, um marcador neuroendócrino, está presente em alguns timomas epiteliais e não pode ser utilizado para diagnóstico diferencial de um carcinóide tímico⁽³²⁾. Um anticorpo monoclonal para hormônio tímico, timulina⁽³³⁾, tem sido descrito em células tumorais, mas sua especificidade é dúbia. Estudos sobre populações de linfócitos em tumores têm mostrado que a maioria é de células T, expressando fenótipos de linfócitos tímicos imaturos do córtex tímico normal⁽³⁴⁾. Citometria de fluxo demonstra que tumores aneuplóides mostram-se mais invasivos à cirurgia, são mais de tipo epitelial, associam-se à *miastenia gravis* e são mais aptos à recorrência após a cirurgia. Morfometria tem demonstrado que, nos tumores corticais, os núcleos exibem amplas áreas quando comparados com os medulares.

Para os linfomas, as colorações imuno-histoquímicas usuais a serem realizadas incluem: LeuM1 (CD15), CD30 (Ki-1), CD45

RB (LCA), CD45RO e CD43 (células T), CD20 (células B)⁽³⁶⁾. Seminomas costumam ser imunorreativos para fosfatase alcalina placentária e Leu7, sendo usualmente negativos para queratinas e LCA⁽²⁴⁾. Deve-se, contudo, ter muito cuidado em não interpretar células epiteliais tímicas remanescentes como elementos neoplásicos. Carcinomas embrionários exibem imunorreatividade para fosfatase alcalina placentária e Leu7⁽²⁴⁾. Tumores germinativos com componente coriocarcinomatoso tendem a expressar gonadotrofina coriônica (β-HCG) e/ou α-fetoproteína⁽²⁴⁾.

MICROSCOPIA ELETRÔNICA

Nos timomas as células epiteliais exibem típicas características de células epiteliais: desmossomos proeminentes, tenofilamentos, processos citoplasmáticos e lâmina basal. Não há um marcador exclusivo para identificar células epiteliais de origem tímica. Os linfomas são reconhecidos à submicroscopia pela presença de *blebs* nucleares, cromatina fina e ausência de características epiteliais. Nos tumores germinativos, os núcleos exibem cromatina plana, nucléolos proeminentes, glicogênio intracitoplasmático, escassos desmossomos e raros tenofilamentos. Já os tumores neuroendócrinos são facilmente identificados pela presença dos característicos grânulos neuroendócrinos.

CORRELAÇÃO CLÍNICO-RADIOLÓGICA

TIMOMAS são raros nas crianças, sendo mais comuns entre a quarta e quinta décadas de vida, 70% ocorrendo acima dos 40 anos. Há igual distribuição entre os sexos. O timoma é o tumor mais comum no mediastino anterior. Em um período de 11 anos (1980-1990), a revisão de 94 tumores de mediastino anterior evidenciou 43 timomas, formando com três carcinomas tímicos, 50% de todos os tumores diag-

nosticados no mediastino anterior⁽³⁶⁾. Em metade dos casos, o tumor é um achado durante radiografia de rotina ou por outras causas. Os sintomas são vagos e inespecíficos. Em um terço dos pacientes, o timoma associa-se a uma doença auto-imune, a mais comum sendo a *miastenia gravis*. Timomas aparecem como opacidades homogêneas e bem delimitadas no mediastino anterior, projetando-se sobre um dos campos pulmonares. Uma tomografia computadorizada (TC) poderá mostrar os contornos lisos, homogêneos e bem separados das estruturas mediastinais através de um plano de gordura intacto. Uma TC poderá também demonstrar as características radiológicas, porém não patognomônicas. Áreas císticas aparecem na TC e podem ser confirmadas histologicamente em 40% dos timomas. Calcificação difusa ou em “casca de ovo” da cápsula, assim como manchas de calcificação através da massa, são encontradas em 20% dos timomas. Embora sejam mais comuns em tumores benignos, sua presença não exclui diagnóstico de malignidade. A TC é de grande valor em planejar a biópsia cirúrgica e antecipa ao cirurgião áreas de maior dificuldade durante a excisão cirúrgica. Um terço dos timomas são malignos macroscopicamente, mas a única característica radiológica fidedigna de malignidade são as paralisias frênicas e nódulos pleurais. Como as características radiológicas e clínicas raramente são diagnósticas, a biópsia é necessária para selecionar pacientes candidatos à cirurgia ou não. Geralmente, a biópsia é tomada por uma pequena mediastinostomia anterior sobre o lado de maior dominância radiológica (incisão de Chamberlain). As características citológicas não permitiram assegurar o grau de malignidade, mas, afortunadamente, a ressecção cirúrgica é preconizada em todos os timomas, exceto para os raros casos em que a maior parte do eixo tumoral está fora do sítio primário. Timomas são estadiados utilizando as características macroscópicas à cirurgia, suplementadas pelas características histológicas de invasão vistas no espécime ressecado, como sugerido por Masaoka⁽¹⁴⁾.

DOENÇA DE HODGKIN pode envolver primariamente o timo ou os linfonodos mediastinais. A maioria dos pacientes constitui-se de adultos jovens, com predileção pelo sexo feminino. Os sintomas aparecem em decorrência de invasão local ou a doença é achada por radiografia anormal. Quando compromete os linfonodos, a forma de apresentação segue os mesmos padrões dos demais órgãos. No timo costuma ser bem delineada e encapsulada, difícil de diferenciar dos timomas. Os nódulos podem ser múltiplos (um evento muito raro nos timomas) e timo remanescente pode ser identificado⁽¹⁹⁾.

LINFOMA LINFOBLÁSTICO tem típica predileção pelo timo. Sua forma de apresentação costuma ser uma insuficiência respiratória aguda em adolescente, requerendo intervenção radioterápica de emergência. Afeta mais homens do que mulheres. A doença restringe-se ao plano supradiaphragmáti-

co, com freqüente envolvimento dos linfonodos cervicais, supraclaviculares e axilares, porém poupando o sangue periférico e a medula óssea. Necrose pode ser tão extensa e a única forma de expressão do linfoma linfoblástico, induzida espontaneamente ou em decorrência da radioterapia e terapia esteróide, de tal forma que nesta situação a correlação anátomo-clínica deve ser realizada para diagnóstico definitivo⁽³⁷⁾.

LINFOMAS DE GRANDES CÉLULAS apresentam-se como tumorações no timo com ou sem linfonodos envolvidos. A maioria das pacientes compõe-se de mulheres jovens, que se apresentam com síndrome da veia cava superior. O tumor exibe características macroscópicas de invasão ao pericárdio, pleura, pulmão, esterno e parede torácica. Ao tempo do diagnóstico, o linfoma de grandes células restringe-se à região intratorácica. Há boa resposta à radio e quimioterapia, embora recorrência maciça possa ocorrer no tórax e em outros órgãos, incluindo linfonodos periféricos e nos rins⁽²⁰⁾.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS no timo são freqüentemente malignos, com invasão local e metástases a distância. Usualmente, carecem de manifestações neuroendócrinas e podem estar associados com tumores neuroendócrinos de outros órgãos, como brônquios e íleo terminal, ou ainda como parte da síndrome neuroendócrina múltipla.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS concorrem para 10 a 20% dos tumores mediastinais, sendo o mais comum sítio extragonadal de neoplasias germinativas primárias e também o sítio mais freqüente de metástases de uma lesão primária gonadal. Alguns casos de tumores germinativos mediastinais ocorrem em associação com síndrome de Klinefelter e neoplasias hematológicas (leucemias e mastocitoses sistêmicas). Há íntima associação entre o tipo histológico de tumor germinativo e o sexo dos pacientes; assim, por exemplo, seminomas são quase exclusivos dos homens. Tumores germinativos primários das gonadas aparecem em 98% dos casos, sendo a malignidade mais comum entre os 18 e os 25 anos de idade. Todos os subtipos histológicos têm sido descritos no tórax, mas por propósitos práticos pode-se considerá-lo como teratomas benignos (cistos dermóides), seminomas malignos e tumores não-seminomatosos.

TUMORES NEUROGÊNICOS incluem tumores benignos e malignos da bainha nervosa, tumores dos nervos autonômicos, paraganglioma e meninges. Abordaremos somente os tumores de nervos autonômicos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma) e os paragangliomas. O neuroblastoma é o terceiro tumor mais comum na infância (10-12%), logo após as malignidades linfóides e do sistema nervoso central. Acima de 15% dos neuroblastomas aparecem no mediastino posterior, com predileção pelo sexo masculino. O pico de idade para apresentação é 18 meses, iniciando com sintomas respiratórios ou inespecíficos, tais como febre, perda de peso e alterações gastrintestinais. Ao radio-

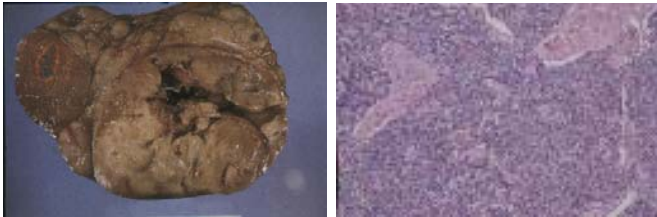


Figura 2 – Timoma. Multinodularidade distinta e cápsula (a) e características organotípicas (b).

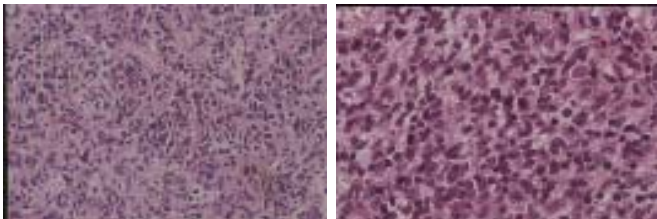


Figura 3 – Timoma. Histologia: a) núcleos vesiculosos das células epiteliais; b) células fusiformes alternadas com ocasionais linfócitos.

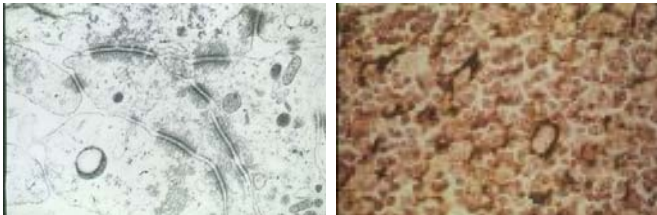


Figura 4 – Timoma. a) Microscopia eletrônica: desmossomos e tonofibrilas indicativos de origem epitelial. b) Imuno-histoquímica: timoma rico em linfócitos expressando queratina no citoplasma e processos celulares das células epiteliais.

grama o diagnóstico é sugerido pela localização e pela presença de características calcificações finas. A maioria apresenta aumento das catecolaminas e seus metabólitos na urina.

EXEMPLOS DE ABORDAGEM DAS DOENÇAS MEDIASTINAIS SEGUINDO O ESQUEMA ANTERIOR

TIMOMA

- *Características macroscópicas*
cápsula; multinodularidade
alterações císticas nos grandes nódulos
- *Características organotípicas*
espaços perivascularares
formação de rosetas
estruturas glanduliformes
corpos de Hassal (fig. 2)
- *Classificação* (fig. 3)
clássica: epitelial

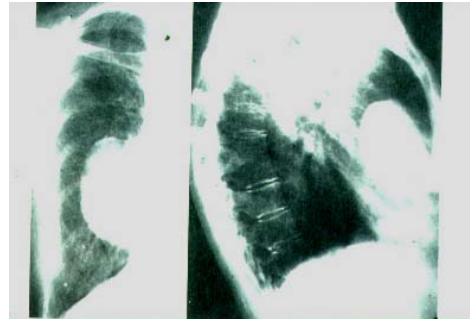


Figura 5 – Grande timoma benigno lobulado na porção anterior do mediastino

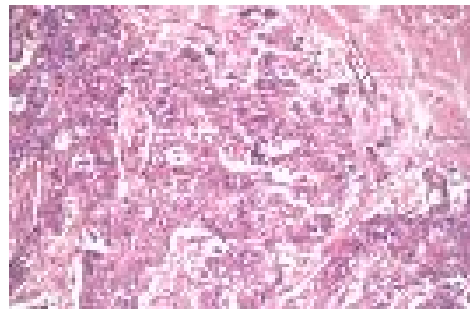


Figura 6
a) Carcinoma tímico: intenso grau de atipia citológica; b) Carcinoma epidermóide do timo, uma das variantes histológicas do carcinoma tímico.



Figura 7
Teratoma adulto cístico. a) proeminente componente cístico; b) revestimento do cisto e glândulas sebáceas.

grau histológico: timoma
estádio patológico: encapsulado

DIFICULDADES NA HISTOLOGIA

- *Técnicas complementares* (fig. 4)

CORRELAÇÃO RADIOLÓGICA (fig. 5)

CARCINOMA TÍMICO (fig. 6)

- *Características macroscópicas*
estádio III (T3) – invasão macroscópica
cápsula irregular
- *Características organotípicas*
ausência de espaços perivascularares
perda lobulação
ausência de linfócitos

TERATOMA ADULTO CÍSTICO (fig. 7)

- *Características macroscópicas*
superfície tipicamente cística
glândulas sebáceas

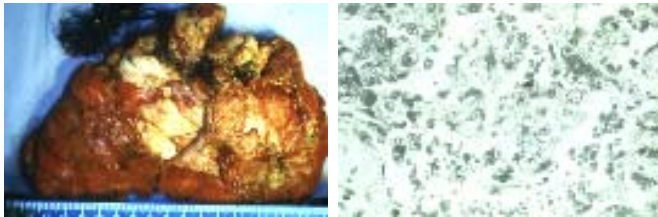


Figura 8 – Teratoma maligno. a) tumor germinativo não seminatoso com áreas de necrose; b) aparência variegada; c) áreas de carcinoma embrionário.

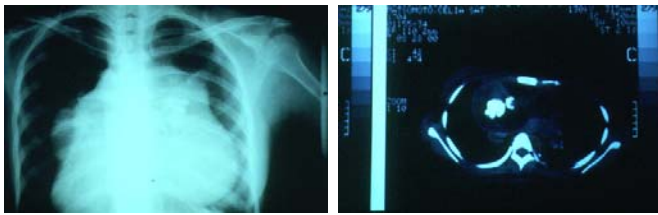


Figura 9 – Teratoma maligno



Figura 10 – a) Doença de Hodgkin esclerose nodular; b) histologia.

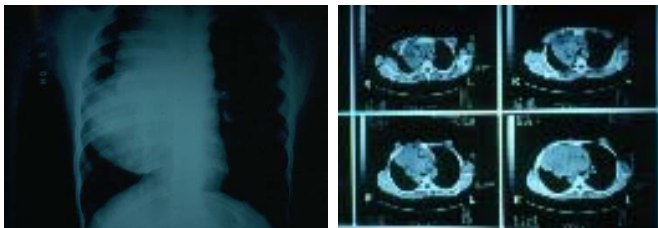


Figura 11 – Doença de Hodgkin

- Características organotípicas
epitélio escamoso estratificado
glândulas sebáceas e folículos pilosos
tecido pancreático

TERATOMA MALIGNO (fig. 8)

- Características macroscópicas
hemorragia e necrose
- Características organotípicas
áreas de carcinoma embrionário alternadas com teratoma maduro

RADIOLOGIA (fig. 9)

DOENÇA DE HODGKIN (fig. 10)

- Características macroscópicas
nodular semelhante ao timoma
multinodular (raro no timoma); cística

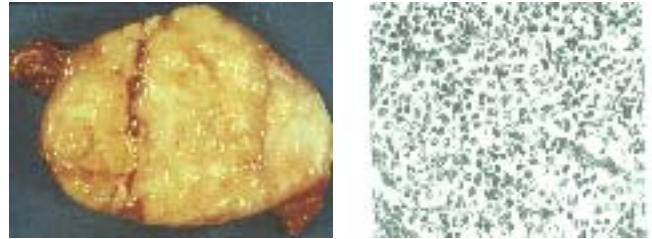


Figura 12 – Linfoma de grandes células. a) distintas nodularidades separadas por bandas fibrosas; b) comprometimento pulmonar pelo tumor; c) compartimentalização por fibrose; d) núcleos grandes, irregularmente denteados, citoplasma claro.



Figura 13 – Linfoma de grandes células: imuno-histoquímica: LCA positivo, CD20 positivo.

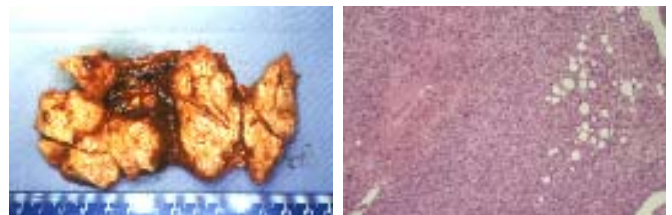


Figura 14 – Schwannoma. a) cor vermelho-vinosa por intensa vascularização, hemorragia e fibrose; b) células de Schwann; ausência de mitoses; c) malignidade: células uniformes, alto índice de mitoses.

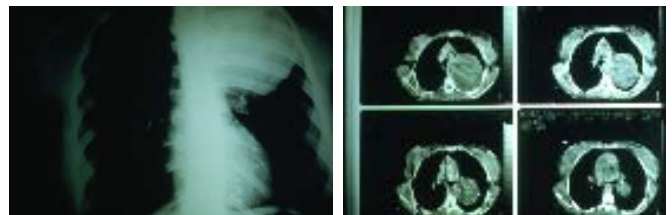


Figura 15 – Schwannoma



Figura 16
Schwannoma

- *Características organotípicas*
fundo linforreticular, traves fibrosas, células de Reed-Sternberg

RADIOLOGIA (fig. 11)

Nódulos múltiplos no mediastino

Nódulo único raro

LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS (fig. 12)

- *Características macroscópicas*
invasão, extensão ao pericárdio, pleura pulmão, esterno e parede torácica
- *Características organotípicas*
compartimentalização por fibrose
células com núcleos grandes, vesiculosos, denteados, multilobulados.
- *Dificuldades diagnósticas* (fig. 13)
imuno-histoquímica: LCA, CD20: CD45
radiologia

SCHWANNOMA (fig. 14)

- *Características macroscópicas*
encapsulados, grande tamanho, hemorragia, degeneração cística, degeneração gordurosa
- *Características organotípicas*
proliferação de células de Schwann, uniformes.

RADIOLOGIA (fig. 15)

tumoração no mediastino posterior

- *Imuno-histoquímica* (fig. 16)
proteína S100 positiva

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao Prof. Dr. Olavo Ribeiro Rodrigues, Professor Titular de Cirurgia Torácica da Universidade de Mogi das Cruzes, que gentilmente cedeu as fotos do trabalho, reviu e comentou o texto, e ao Departamento de Documentação Científica da FMUSP.

REFERÊNCIAS

1. David RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, method of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:229-237.
2. Heuer GJ, Amdrus WO. The surgery of mediastinal tumors. *Am J Surg* 1940;50:146-153.
3. Wandtke JC, Plewes DB. Comparison of scanning equalization and conventional radiography. *Radiology* 1989;172:641-645.
4. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. Fascicle 13. 2nd series. In: *Atlas of Tumor Pathology*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1976.
5. Shimosato Y, Kameya T, Nagaki K, Suemasu K. Squamous cell carcinoma of the thymus. An analysis of 8 cases. *Am J Surg Pathol* 1977;1:109-121.
6. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathology study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-1032.
7. Rachmaninoff N, Fentress V. Thymoma with metastasis to the brain. *Am J Clin Pathol* 1964;41:618-625.
8. Gravanis MB. Metastasizing thymoma. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1968;49:690-696.
9. Walker AN et al. Thymomas and thymic carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:250-265.
10. Ricci C et al. Correlation between histological types, clinical behavior and prognosis in thymoma. *Thorax* 1989;44:455-460.
11. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:424-444.
12. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Human Pathol* 1978;9:495-515.
13. Masaoka A, Monden Y, Nakahara Z, Tanioka T. Follow-up studies of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.
14. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of the thymus. *Virchows Arch A* 1985;407:119-149.
15. Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Muller-Hermelink HK. Well-differentiated thymic carcinoma: an organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1153-1169.
16. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44:359-367.
17. Null JA, LiVolsi VA, Glenn WWL. Hodgkin's disease of the thymus and myasthenia gravis. A unique association. *Am J Clin Pathol* 1977;67:521-525.
18. Keller AR, Castleman B. Hodgkin's disease of the thymus gland. *Cancer* 1974;33:1615-1623.
19. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976;38:9964-9983.
20. Addis BJ, Isaacson PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumor of probable thymic origin. *Histopathology* 1986;10:379-390.
21. Al-Sharabati M, Chittal S, Duga-Neulat I et al. Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer* 1991;67:2579-2587.
22. Davis RE, Dorfman RF, Warnke RA. Primary large cell lymphoma of the thymus. *Hum Pathol* 1990;21:1262-1268.
23. Knapp RH et al. Malignant germ cell tumors of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;85:82-89.
24. Dehner LP. Germ cell tumors of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:266-284.
25. Beckwith JB, Martin RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. *Pediatr Surg* 1968;3:106-110.
26. Shimada H, Chatten J, Newton WA et al. Histopathological factors on neuroblastic tumours. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405-416.
27. Mendelson G, Eggleston JC, Olson JL, Said SI, Baylin SB. Vasoactive intestinal peptide and its relationship to ganglion cell differentiation in neuroblastic tumours. *Lab Invest* 1979;41:144-149.
28. Pachter MR, Lattes R. Mesenchymal tumors of the mediastinum. *Cancer* 1963;16:74-94.
29. Brown LR, Reiman HM, Rosenow EC III, Gloviczki PM, Divertie MB. Intrathoracic lymphangioma. *Mayo Clin Proc* 1986;61:882-892.
30. Sato Y, Watanabe S, Mukai K, Kodama T, Upton MP, Goto M, Shimosato Y. An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 1986;10:862-870.
31. Savino W, Durand D, Dardenne M. Immunohistochemical evidence for the expression of the carcinoembryonic antigen by human thymic epithelial cells in vitro and in neoplastic conditions. *Am J Pathol* 1985;121:418-425.

32. Mokhtar N, Hsu S-M, Lad RP, Haynes BF, Jaffe ES. Thymoma. Lymphoid and epithelial components mirror the phenotype of normal thymus. *Hum Pathol* 1994;102:199-201.
33. Hirokawa K, Utsuyama M, Moriizumi E, Hashimoto T, Masaoka A, Goldstein AL. Immunohistochemical studies in human thymomas. Localization of thymosin and various cell markers. *Virchows Arch B (Cell Pathol)* 1988;55:371-380.
34. Woda BA, Bain K, Salm TV. The phenotype of lymphocytes in a thymoma as studied with monoclonal antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;30:197-201.
35. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CT, Boswell W, Rossman S, Feinstein DI, Lukes RJ. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68:509-514.
36. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: a clinicopathological studies in thymomas. *Ann Thorac Surg* 1978;25:91-98.
37. Weiss LM, Bindl JM, Picozzi VJ et al. Lymphoblastic lymphoma: an immunophenotype study of 26 cases in comparison to T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1986;67:474-468.