

Disfagia: Uma manifestação pouco frequente de timoma

Dysphagia: An uncommon manifestation of thymoma

Pedro Correia Azevedo, Rita Magriço, Henrique Vara Luiz, Tiago Judas, Frederico Sanches, João Namora

Resumo

A Miastenia gravis é uma doença auto-imune da placa neuro-muscular que raramente se apresenta sob a forma de sintomas bulbares. Em cerca de 15% dos casos associa-se a neoplasia do timo, sendo então considerada como síndrome paraneoplásica.

Os autores apresentam o caso de um homem de 51 anos, anteriormente saudável, internado por disfagia progressiva de início recente. O exame físico e a avaliação laboratorial não apresentavam alterações. No radiograma torácico observava-se ligeiro alargamento do mediastino. A tomografia computadorizada torácica revelou aspectos sugestivos de tumor do mediastino anterior. A endoscopia digestiva alta e a ecoendoscopia não detectaram alterações. Por suspeita de alteração da motilidade esofágica foi efectuado electromiograma que foi compatível com Miastenia gravis. A disfagia reverteu com piridostigmina. A biópsia tumoral através de toracoscopia confirmou tratar-se de timoma. O doente foi submetido a quimioterapia neo-adjuvante e, posteriormente a excisão tumoral, estando actualmente melhorado.

Palavras chave: disfagia, Miastenia gravis, timoma.

Abstract

Myasthenia gravis is an immunological disease of neuromuscular transmission. It seldom presents bulbar symptoms. In about 15% of cases it is associated with thymoma. In such cases is regarded as a paraneoplastic syndrome.

The authors present the case of a 51 years-old man, admitted because of progressive dysphagia of recent onset. He was previously asymptomatic. Physical examination and laboratory tests were normal. A slight enlargement of the mediastinum was noted on chest radiography. Thoracic CT-scan revealed a tumor of the anterior mediastinum. Upper gastroesophageal endoscopy and echoendoscopy were normal. A disorder of esophageal motility was then suspected. The electromyography revealed signs of Myasthenia gravis. Treatment with pyridostigmine was started and dysphagia disappeared. Biopsy of mediastinal tumor under thoracoscopy confirmed a thymoma. The patient was treated with neo-adjuvant chemotherapy and later tumoral excision was performed. Since then a marked improvement was noted.

Key words: dysphagia, Myasthenia gravis, thymoma.

INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é a doença auto-imune mais comum da placa neuro-muscular que resulta em regra de um processo de desregulação imunológica em que estão envolvidas as células T que se ligam aos receptores de acetilcolina e, deste modo, parecem estimular a produção de anticorpos por células B. Tem dois picos de incidência: entre a 2.^a e 3.^a décadas de vida – mais frequente no sexo feminino; e entre a 6.^a e a 8.^a década de vida – mais frequente no sexo masculino. A apresentação clínica é variada. Em 50% dos casos surge com sintomas de ptose e diplopia (metade destes doentes evoluem para uma forma generalizada).

Em 15% dos casos revela-se por sintomas bulbares e em 5% dos casos manifesta-se por falta de força proximal dos membros. O seu diagnóstico é clínico e serológico havendo, contudo, outros testes electrofisiológicos com elevada sensibilidade para a doença.^{1,2}

Em cerca de 15% dos casos, a MG associa-se a neoplasias do timo, sendo nestas alturas encarada como uma síndrome paraneoplásica. São as células B do timo que produzem os anticorpos anti-receptores da acetilcolina característicos desta doença.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 51 anos, raça branca, sem queixas até 20 dias antes do internamento, altura em que surgiu disfagia progressiva para sólidos, acompanhada de eructações frequentes, ligeira disфонia e tossícula. Por agravamento da disfagia, recorreu ao serviço de urgência, tendo ficado internado. Até essa data referia ter perdido cerca de 3kg

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta
Recebido para publicação a 29.12.11
Aceite para publicação a 27.10.12

QUADRO 1

Avaliação analítica inicial

<i>Eritrócitos</i>	4200000 /mm ³
<i>Hemoglobina</i>	13.8 gr/dl
<i>Hematócrito</i>	45 %
<i>Leucócitos</i>	6400 /mm ³
<i>Neutrófilos</i>	72 %
<i>Linfócitos</i>	14 %
<i>Plaquetas</i>	206000 /mm ³
<i>Velocidade de sedimentação</i>	8 mm na 1ª hora
<i>Proteína C reactiva</i>	0.3 mg/dl
<i>Glicemia</i>	79 mg/dl
<i>Ureia</i>	32 mg/dl
<i>Creatinina</i>	0.7 mg/dl
<i>Aspartatoaminotransferase</i>	28 U/L
<i>Alaninoaminotransferase</i>	20 U/L
<i>Bilirrubina total</i>	0.5 mg/dl
<i>Fosfatase alcalina</i>	46 mg/dl
<i>Sódio</i>	139 mmol/L
<i>Potássio</i>	4.1 mmol/L
<i>Cloro</i>	104 mmol/L
<i>Urina tipo II</i>	Sem alterações

de peso (4.4% do peso total). Negava queixas de febre, sudorese, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, regurgitação, halitose, enfartamento pós-prandial, pirose, alterações do trânsito intestinal, queixas algicas, diminuição da força muscular, alterações cutâneas ou outras.

Como antecedentes pessoais o doente referia apenas dislipidemia medicada com sinvastatina e ezetimibe e cirurgia ao joelho direito. Negava patologia de outros órgãos ou sistemas, hábitos tabágicos, alcoólicos, toxicofílicos ou outros. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Inicialmente o doente encontrava-se colaborante, com IMC 23kg/m², TA 133/84mmHg, FC 56ppm, eupneico, apirético, corado e hidratado, sem adenomegalias palpáveis, auscultação cardio-pulmonar sem alterações patológicas, abdómen indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis, membros sem edemas ou outras alterações e sem lesões cutâneas;



Imagem do radiograma torácico que revelava ligeiro alargamento do terço médio do mediastino à direita

FIG. 1

o exame neurológico era normal.

A avaliação analítica não revelava alterações relevantes (*Quadro I*).

O electrocardiograma era normal. O radiograma torácico revelava ligeiro alargamento do mediastino no terço médio mais evidente à direita. (*Figura 1*)

Realizou-se endoscopia digestiva alta que não mostrou alterações patológicas. Foi efectuada tomografia computadorizada (TC) torácica que revelou aspectos sugestivos de tumor no mediastino anterior e superior com dois componentes (esquerdo e direito) compatível com timoma ou doença linfoproliferativa, sem adenomegalias loco-regionais com critérios patológicos. Havia ainda dilatação esofágica, com redução do calibre esofágico subcarinal mas sem sinais de compressão extrínseca (*Figura 2 e 3*). Os marcadores neoplásicos (beta-2-microglobulina, alfa-fetoproteína, CEA, Ca125, Ca19.9, NSE e SCC) não se encontravam elevados.

A ecografia da tiroideia não evidenciava alterações relevantes; T4 livre 1.27ng/dL e TSH 2.31µm/L.

O doente foi então transferido para o Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Pulido Valente para realização de toracoscopia com biopsias excisionais do tumor.

Reobservado em consulta cerca de 1 semana depois daquele exame, o doente mantinha as queixas de disfagia e não apresentava alterações de novo ao exame físico. Foram realizados mielograma e biopsia óssea



Imagem da tomografia computadorizada torácica que revelou aspectos sugestivos de massa no mediastino anterior

FIG. 2

que não revelaram alterações compatíveis com doença linfoproliferativa. Aguardava-se ainda o resultado das biopsias excisionais do tumor.

Quatro dias depois o doente foi reinternado por agravamento da disfagia, agora também para líquidos e de predomínio nocturno. Foi efectuado estudo de autoimunidade (ANA, anticorpo anti-dsDNA, cANCA, pANCA e anticorpos anti-tiroideus) que não mostrou alterações. Realizou ecoendoscopia que foi normal.

Equacionou-se então a hipótese de alteração da motilidade esofágica, pelo que foi efectuado electromiograma (estimulação repetitiva do nervo músculo-cutâneo e estudo da fibra única do músculo extensor comum dos dedos) que foi sugestivo de Miastenia gravis. Foi ainda efectuada investigação de anticorpos anti-receptores da acetilcolina que foram positivos (>80nmol/L). Iniciou terapêutica com 80mg de piridostigmina de 8 em 8 horas com resolução imediata e completa da disfagia. O resultado das biopsias excisionais do tumor evidenciou histologia compatível com timoma B3 (Figura 4).

O doente foi então orientado pelo serviço de Hemato-Oncologia onde realizou quimioterapia neo-adjuvante - 3 sessões de CAP (cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida) de 3 em 3 semanas. A cirurgia foi efectuada 2 meses após o diagnóstico e consistiu em timectomia alargada com ressecção do tronco venoso, pericárdio adjacente, pleura mediastínica direita e lobo superior do pulmão direito. A histologia da peça operatória foi compatível com timoma AB invasivo (com predomínio do componente A e presença de

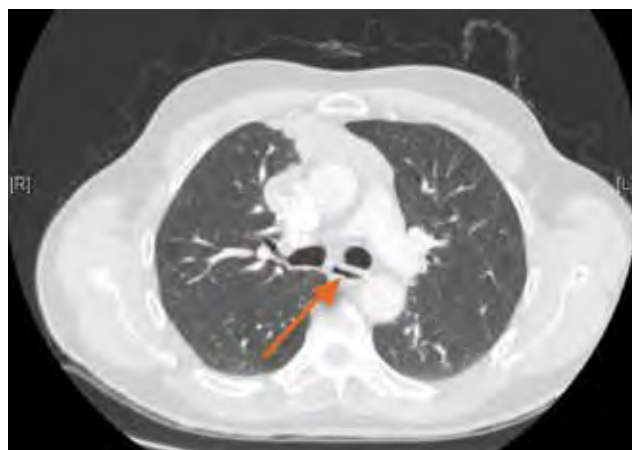


Imagem da tomografia computadorizada torácica que revelou redução do calibre esofágico mas sem sinais de compressão extrínseca

FIG. 3

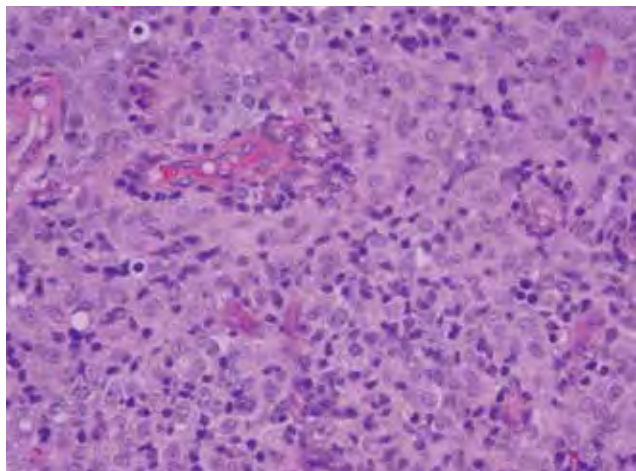
<5% do componente B1, 20% do componente B2 e 5% do componente B3) (Fig. 5). Após a cirurgia o doente realizou mais 3 ciclos de CAP nos mesmos moldes e, dado a neoplasia coincidir com o limite cirúrgico radial, iniciou radioterapia.

Encontra-se actualmente assintomático, mantendo piridostigmina 80mg de 6 em 6 horas.

DISCUSSÃO

Um caso de disfagia progressiva, inicialmente para sólidos e depois para líquidos, que não apresentava características de disfagia alta, sugeria causa esofágica. As causas mais frequentes deste tipo de disfagia são obstrutivas, mecânicas e alterações da motilidade esofágica. Impunha-se o estudo endoscópico e eco-endoscópico do tubo digestivo alto, que descartaram no presente caso causas obstrutivas, como a neoplasia esofágica ou a estenose péptica.³

Era fundamental a realização de TC torácica para esclarecimento do alargamento do mediastino observado no radiograma torácico e investigar uma eventual compressão extrínseca do esófago. Não se visualizou na TC torácica qualquer compressão esofágica, embora se constataste alargamento esofágico e redução do lúmen infracarinal do mesmo. Este exame detectou ainda aspectos sugestivos de tumor do mediastino anterior envolvendo os grande vasos e o pericárdio. Estes aspectos apontavam para as hipóteses diagnósticas de timoma ou de doença linfoproliferativa. É sabido que os tumores que mais frequentemente



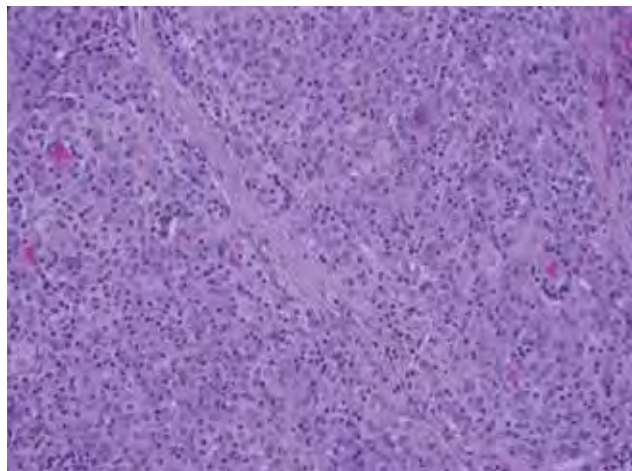
Biópsia incisional de tumor mediastínico (HE 400x) – neoplasia sólida de citoarquitadura lobular, contendo numerosos vasos, constituída por células poligonais epitelióides, com presença de escasso infiltrado linfocitário e atipia citonuclear moderada, sugestiva de Timoma B3

FIG. 4

se encontram no mediastino anterior são o timoma, linfoma, teratoma, tumores mesenquimatosos e a patologia compressiva da tiroideia.⁴ Constatou-se ainda ausência de adenomegalias com características patológicas a nível mediastínico. Apesar deste aspecto e da ausência de adenomegalias palpáveis periféricas, decidiu-se efectuar biópsia óssea e mielograma que não revelaram alterações nomeadamente infiltração por doença linfoproliferativa. A ecografia da tiroideia e a função tiroideia não revelaram alterações.

O passo seguinte impunha a realização de biópsia tumoral através de mediastinoscopia, que entretanto foi realizada, mas cuja histologia se aguardava.

Em face dos resultados inconclusivos da investigação teria de ser estudada a alteração da motilidade esofágica. Foi então efectuado electromiograma cujo resultado detectou alterações sugestivas de MG, quer pelo estudo de estimulação nervosa repetitiva, quer por electromiografia de fibra única. Confirmando o diagnóstico, assistiu-se ao rápido desaparecimento da disfagia após início de tratamento com piridostigmina.⁵ Por outro lado os anticorpos anti-receptores da acetilcolina foram positivos. É sabido que estes anticorpos são positivos em cerca de 80 a 90% dos casos de MG. Nos casos em que estes anticorpos são negativos, em cerca de 38 a 50% encontram-se anticorpos anti-tirosinacinaase músculo específica (MuSK). No restantes casos, em que não se detectam



Peça operatória de tumor mediastínico (HE 400x) – neoplasia de citoarquitadura lobular com septos fibrosos de colagénio, constituída por células poligonais epitelióides, similar à morfologia descrita na biópsia, contendo áreas com mais infiltrado linfocitário, sugestiva de Timoma AB

FIG. 5

os anticorpos referidos, tratam-se de MG seronegativa, que se comportam em termos clínicos e de resposta ao tratamento de forma idêntica aos casos de MG seropositiva.

Apesar da histologia inicial ter revelado timoma B3, o diagnóstico histológico do tumor do mediastino veio a evidenciar timoma AB, embora em heterogeneidade com B1, B2 e B3. A classificação histológica é a adoptada pela OMS, que diferencia os tipos epiteliais de timoma em A, AB, B1, B2, B3 (carcinoma tímico bem diferenciado) e tipo C (carcinoma tímico), além dos tumores neuroendócrinos, tumores germinativos, tumores linfóides, tumores do estroma, tumores metastáticos e outros tipos de tumores tímicos mais raros. A heterogeneidade histológica, encontrada no presente caso, é muito frequente nos timomas, pelo que uma subclassificação histológica se torna muito difícil.⁶

Para o estadiamento do timoma a classificação de Masaoka é a mais frequentemente utilizada. Segundo esta, no estágio I o tumor está encapsulado, no estágio II há invasão do tecido adiposo circundante, da pleura mediastínica, ou invasão microscópica da cápsula, no estágio III invasão macroscópica de estruturas vizinhas, como pericárdio, grandes vasos e pulmão, no estágio IV-a disseminação pleural ou pericárdica e no estágio IV-b metastização linfática ou hematogénica.⁷ O doente encontrava-se no

estádio III, consequentemente em fase avançada da doença.

O tratamento dos timomas nos estádios I e II inclui ressecção tumoral, seguida ou não de radioterapia, e nos estádios III e IV está indicada a quimioterapia neo-adjuvante (esquema combinado, incluindo obrigatoriamente cisplatina) e posterior ressecção tumoral, quando possível, seguida de radioterapia e quimioterapia adjuvante.^{8,9,10}

De acordo com o serviço de Hemato-Oncologia o doente efectuou quimioterapia neo-adjuvante, tendo posteriormente sido submetido a ressecção cirúrgica tumoral, que decorreu sem complicações. Foi ainda submetido a radioterapia e quimioterapia adjuvante, encontrando-se actualmente assintomático e com melhoria do estado geral, mantendo-se vigiado em consulta. Salienta-se, a este respeito, que podem ocorrer recidivas tumorais vários anos após o tratamento inicial, pelo que esta vigilância se deve efectuar pelo menos durante aos 10 anos.^{11,12}

Do presente caso clínico destacam-se como aspectos relevantes o diagnóstico de MG, doença relativamente pouco frequente, a sua associação com timoma que, apesar de conhecida, é também pouco frequente, e, por último, a forma de apresentação de MG praticamente apenas por disfagia. Esta está incluída nos chamados sintomas bulbares da MG, tal como disartria, disfagia e cansaço na mastigação, que são raramente forma de apresentação desta doença.

Agradecimento

Os autores agradecem à Dra. Ana Lisa, do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, e ao Dr. Jorge Neta, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Garcia de Orta, toda a colaboração prestada na apresentação das imagens histológicas. ■

Bibliografia

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1994; 330: 1797.
2. Keesey JC. Clinical evaluation and management of Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004; 29: 484.
3. Goyal RK. Dysphagia in Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. *McGraw-Hill* 2008; 6 (38): 237-240.
4. Light RW. Disorders of the Pleura and Mediastinum in Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. *McGraw-Hill* 2008; 10 (257): 1658-1661.
5. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893.
6. Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H et al. Clinical usefulness of the WHO histological classification of Thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11 (6): 367-373.
7. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stage. *Cancer* 1981; 48 (11): 2485-2492.
8. Davenport E, Malthaner RA. The role of Surgery in the management of Thy-

moma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673.

9. Wright CD, Choi NC, Waive JC et al. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IV-A thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 385.

10. Lucchi M, Melfi F, Dini P et al. Neoadjuvant chemotherapy for stage III and IV-A thymomas: a single-institution experience with a long follow-up. *J Thorac Oncol* 2006; 1:308.

11. Haniuda M, Kondo R, Numanami H et al. Recurrence of thymoma: clinical-pathological features, reoperation and outcome. *J Surg Oncol* 2001; 78 (3): 183-188.

12. Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR. Neoplasms of the Mediastinum in Cancer – Principles and Practice of Oncology 8th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer 2008; 38: 973-988.