

Massa Mediastinal: Uma Odisseia Diagnóstica da Anemia por Deficiência de Ferro ao Timoma

Ana Isabel Bento Ferreira Leite ^{1,*}, Gonçalo Mesquita ¹, Andreia Mandim ¹, Luis Veiga ¹, Raquel Oliveira ¹, Filipa Novo ¹, Anita Campos ¹

¹ Departamento de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Póvoa de Varzim/Vila do Conde (ULS Póvoa de Varzim/Vila do Conde), Póvoa de Varzim, Portugal.

* Correspondência: anaspooky82@yahoo.com.

Citação: Leite AIBF, Mesquita G, Mandim A, Veiga L, Oliveira R, Novo F, Campos A. Massa Mediastinal: Uma Odisseia Diagnóstica da Anemia por Deficiência de Ferro ao Timoma. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr115.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcrXXX>

Recebido: 11 Agosto 2025

Aceito: 24 Setembro 2025

Publicado: 29 Setembro 2025

Resumo: Os tumores epiteliais tímicos representam um grupo heterogêneo de neoplasias torácicas raras. Em adultos, os timomas são as neoplasias mais comuns originadas no timo, localizado no mediastino anterior. Massas mediastinais podem ser achados incidentais em radiografias de tórax ou apresentar-se com sintomas sistêmicos e/ou efeitos diretos decorrentes da massa mediastinal. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 65 anos com anemia por deficiência de ferro, hepatosplenomegalia, linfonodo paravertebral e massa mediastinal. A biópsia do linfonodo paravertebral revelou hematopoiese extramedular (EMH). A biópsia da massa mediastinal revelou timoma. A paciente foi submetida a timectomia por cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS). A lesão foi classificada pelo sistema da Organização Mundial da Saúde (OMS) como timoma tipo B2 e estadiada pelo sistema tumor, linfonodo e metástase (TNM) como pT1a R0, estágio II de Masaoka-Koga. Três meses depois, a tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou um nódulo inferior ao sítio tumoral, suspeito de doença residual. O timoma residual inesperado exigiu tratamento com radioterapia. Este caso ilustra a dificuldade no diagnóstico diferencial da etiologia da anemia e destaca a abordagem diagnóstica atual para massas mediastinais.

Palavras-chave: Massa Mediastinal; Timo; Timoma; Tipo B2; Anemia por deficiência de ferro; Cirurgia toracoscópica videoassistida; Timectomia.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A hematopoiese extramedular (HEM) é uma condição rara caracterizada pela produção de células sanguíneas fora da medula óssea, como uma resposta compensatória à função medular inadequada. Em distúrbios como a anemia crônica, a morte de precursores eritroides em desenvolvimento dentro da medula óssea leva à eritropoiese ineficaz, o que desencadeia a ativação de sítios hematopoéticos fora da medula óssea. A hematopoiese é um processo vitalício responsável por manter todas as linhagens de células sanguíneas por meio das células-tronco hematopoéticas (CTHs), que possuem a capacidade única de autorrenovação e diferenciação. Em adultos, as CTHs localizam-se predominantemente na medula óssea, mas podem circular no sangue periférico por duas vias principais: a circulação direta, em que as CTHs deixam a medula óssea, entram no sangue periférico e posteriormente retornam; e a circulação linfática, em que as CTHs migram para os tecidos periféricos, alcançam os linfonodos e eventualmente retornam ao sangue através do ducto torácico, completando um ciclo migratório antes de reingressarem na medula [1-6]. Após o nascimento, a hematopoiese fora da medula óssea é considerada

anormal; no entanto, muitos tecidos retêm células-tronco capazes de se desdiferenciar em precursores hematopoéticos sob a influência de fatores circulantes. A HEM pode ocorrer em praticamente qualquer órgão, embora o baço (esplenomegalia), o fígado (hepatomegalia) e os linfonodos sejam os sítios mais frequentemente acometidos. Mais raramente, pode afetar as regiões paravertebrais, mediastino, timo, rins, glândulas suprarrenais, próstata, pleura, pele, nervos periféricos ou canal espinhal [1-6].

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a ocorrência da HEM. A teoria da filtração sugere que células hematopoéticas imaturas da medula óssea são sequestradas e proliferam em locais extramedulares, como o baço. A teoria compensatória propõe que a HEM se desenvolve como resposta à hematopoiese medular insuficiente, com proliferação ocorrendo em locais que oferecem espaço e microambiente adequados. A teoria mioestimuladora atribui a HEM a fatores sistêmicos desconhecidos que reativam a hematopoiese em sítios fetais. Por fim, a teoria da diferenciação redirecionada sugere que citocinas ou outros fatores secretados de forma aberrante, frequentemente no contexto de anemia crônica, estimulam células-tronco adultas em tecidos periféricos a se diferenciarem em linhagens hematopoéticas. A presença de células-tronco em vários tecidos, com capacidade de reparo, proliferação e diferenciação em diferentes tipos celulares, sustenta a plausibilidade da ocorrência de HEM em múltiplos sítios anatômicos [1-6].

Em adultos, os timomas são as neoplasias mais comuns originadas no timo, localizado no mediastino anterior. São mais prevalentes entre indivíduos na quinta e sexta décadas de vida, sem predileção por sexo e sem fatores de risco conhecidos. Os timomas podem invadir o tecido adiposo mediastinal adjacente, com ou sem invasão da pleura mediastinal, ou se estender para os pulmões, pericárdio, coração, grandes vasos ou nervos frênicos. Alguns pacientes apresentam derrames pleurais/pericárdicos ou síndrome da veia cava superior. A síndrome paraneoplásica mais comum associada ao timoma é a miastenia grave. Contudo, uma ampla gama de outras síndromes paraneoplásicas autoimunes já foi descrita, como aplasia pura de células vermelhas, hipogamaglobulinemia e aplasia pura de leucócitos. Os timomas geralmente se apresentam de três formas: como achado incidental em exames de imagem em pacientes assintomáticos, por sintomas torácicos locais ou por sintomas decorrentes de síndrome paraneoplásica [7-15].

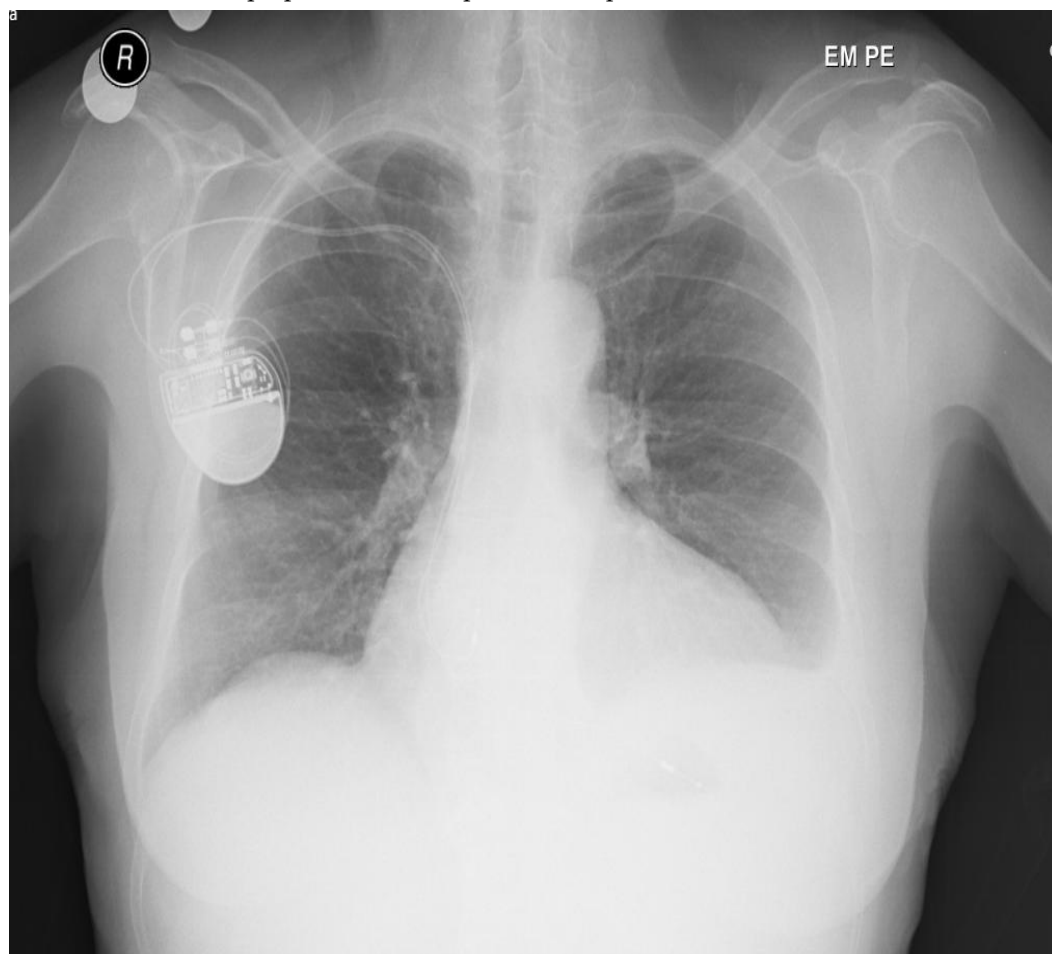
Apresentamos o caso de uma mulher de 65 anos com anemia por deficiência de ferro, hepatoesplenomegalia, linfonodo paravertebral e massa mediastinal anterior. A biópsia do linfonodo paravertebral revelou HEM. A biópsia da massa mediastinal revelou timoma. A paciente foi submetida à timectomia por cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS). A lesão foi classificada como timoma tipo B2, TNM pT1a R0, estágio II de Masaoka-Koga. Três meses após a cirurgia, a tomografia computadorizada de tórax revelou um nódulo inferior ao sítio tumoral. O timoma residual exigiu tratamento com radioterapia.

2. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 65 anos, com história prévia de implante de marcapasso por síndrome do nó sinusal, tireoidectomia e cardiomiopatia dilatada. Fazia uso de levotiroxina 0,137 mg, espironolactona 25 mg e aspirina 100 mg. Foi admitida no serviço de urgência com quadro de astenia nos últimos 3 meses. Residia em área urbana e não apresentava histórico de viagens recentes. No exame físico, encontrava-se lúcida e orientada, febril (38,2 °C), pressão arterial 119/94 mmHg, frequência cardíaca de 50 bpm, saturação periférica de oxigênio 98% em ar ambiente, presença de hepatoesplenomegalia e peso de 58 kg. A paciente apresentava palidez cutâneo-mucosa. À ausculta, foram observados bulhas cardíacas hipofonéticas e diminuição do murmúrio vesicular na base esquerda.

A investigação inicial revelou anemia microcítica por deficiência de ferro (hemoglobina 11 g/dl), leucocitose (23.510), RDW elevado (20 %), DHL 320 U/L e proteína C reativa 9 mg/dl. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal. A radiografia de tórax evidenciou alargamento do mediastino superior, aumento do índice cardiorádico e pequeno derrame pleural à esquerda (Figura 1).

Figura 1. Radiografia de tórax: alargamento do mediastino superior, aumento do índice cardiotorácico, com pequeno derrame pleural à esquerda.



A tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste revelou pequeno derrame pleural à esquerda, pequeno derrame pericárdico e densificações teciduais na topografia do declive posterior da base direita, de morfologia nodular, sendo uma delas medindo 34 x 14 mm localizada na região paravertebral direita e outra no declive posterior, medindo 34 x 11 mm. A TC de abdome e pelve com contraste confirmou hepatoesplenomegalia. A TC de crânio foi normal. A paciente foi internada para investigação diagnóstica e monitorização clínica. Foi realizado um rastreio laboratorial extensivo, que revelou deficiência de folato (2,46 ng/ml) e deficiência de vitamina D (12 ng/ml). Iniciou-se suplementação de ácido fólico e vitamina D. Eletroforese de proteínas séricas, função tireoidiana, vitamina B12, beta-hCG, alfafetoproteína, anticorpos anti-receptor de acetilcolina, eletroneuromiografia e eletroforese de Hb A2/HbF foram normais.

Miastenia gravis foi excluída. Hepatites virais (HAV, HBV e HCV) e infecção pelo HIV foram descartadas. Hemoculturas, sorologia para sífilis e exames de imagem (TC) não evidenciaram infecção ou neoplasia. O rastreio autoimune foi negativo. O estudo para alfa-talassemia não identificou deleções/duplicações nas regiões analisadas dos genes HBA1 e HBA2. O ecocardiograma transtorácico revelou pequeno derrame pericárdico, função sistólica de ambos os ventrículos preservada, insuficiência mitral e aórtica discretas, insuficiência tricúspide moderada e hipertensão pulmonar leve. Espirometria e colonoscopia foram normais. Endoscopia digestiva alta revelou gastrite.

Após duas semanas, uma nova TC de tórax mostrou densificações teciduais na região periférica do declive posterior da base direita e na topografia paravertebral, mantendo as mesmas características morfoestruturais. A biópsia do linfonodo paravertebral

revelou hematopoiese extramedular (EMH). A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) demonstrou aumento da captação de FDG-F18 em adenomegalia paracárdica direita de 13 x 10 mm, região intercavo-aórtica e ao longo dos vasos ilíacos comuns esquerdos, pericentimétricos, com captação discreta de FDG, mais evidente em D10-D11, além de lesões nodulares paravertebrais direitas com captação discreta de FDG-F18, sem comportamento funcional sugestivo de lesão neoplásica maligna de alto grau.

A paciente recebeu alta hospitalar no 11º dia de internação e passou a ser acompanhada em regime ambulatorial pelos serviços de Hematologia e Oncologia. Após seis meses, nova TC de tórax revelou persistência dos nódulos paravertebrais, densificação do mediastino anterior com nódulo de 2 cm e espessamento nodular da face posterior do hemitórax direito, adjacente ao corpo vertebral (40 x 14 mm), e na região justapleural posterior (40 x 15 mm), achados sobreponíveis ao exame prévio (Figura 2).

Figura 2. TC de tórax: densificação do mediastino anterior com nódulo de 2 cm e nódulos paravertebrais de 40 x 14 mm e 40 x 15 mm.



A biópsia de medula óssea revelou medula óssea hiperclular, com hiperplasia das três séries hematopoiéticas, predominantemente da linhagem eritroide, sem sinais de envolvimento neoplásico. Seis meses depois, a tomografia computadorizada (TC) de tórax demonstrou densificação no mediastino anterior, lateralizada à direita, e um nódulo sólido de 24 mm, com discreto aumento de tamanho em relação ao estudo anterior. Dois nódulos justapleurais posteriores persistiam no lobo inferior direito, já diagnosticados como focos de hematopoiese extramedular (HEM) (Figura 3). Realizou-se biópsia por TC do nódulo mediastinal, que foi sugestiva de processo linfoproliferativo (linfoma não-Hodgkin); contudo, a imunohistoquímica sugeriu linfoma linfoblástico de células T. Dada a evolução clínica atípica e indolente, incompatível com a hipótese de doença linfoproliferativa, os lâminas foram revisadas por outro patologista, que concluiu tratar-se provavelmente de timoma. O timoma tipo B2 é definido como um tumor no qual o componente epitelial neoplásico aparece como células volumosas dispersas, com núcleos vesiculares e nucléolos evidentes, em meio a uma densa população de linfócitos.

Um mês depois, nova TC revelou hepatomegalia, esplenomegalia e densificações nodulares na gordura da região paravertebral e pleural posterior direita, a maior medindo 36 x 13 mm. Outro PET-CT com FDG evidenciou metabolismo moderado de 18F-FDG na

lesão nodular na região prevascular direita, além de discreta captação nas densificações teciduais nodulares da região paravertebral, mais evidentes em D9/D10, atribuídas à HEM previamente diagnosticada. Diante da possibilidade de ressecção, a paciente foi submetida à timectomia por cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS). Obteve-se ressecção cirúrgica completa da massa tímica. Microscopia confirmou tratar-se de timoma, com invasão microscópica transcapsular no tecido adiposo peritímico, sem envolvimento da pleura mediastinal. As margens cirúrgicas tangenciais estavam livres de neoplasia, e um linfonodo de 0,6 cm apresentava aspecto reativo. Imuno-histoquímica: células neoplásicas expressavam Cam5.2, CK19 e p63; timócitos expressavam TdT, CD5 e CD3; células B reativas expressavam CD20.

Figura 3. TC de tórax: densificação no mediastino anterior, lateralizada à direita, e nódulo sólido de 24 mm com discreto aumento de tamanho em relação ao estudo anterior.



O tumor foi classificado como timoma tipo B2 segundo a OMS e estadiado conforme TNM 9ª edição (AJCC): pT1a R0, estágio II de Masaoka-Koga. A ressecção cirúrgica foi considerada adequada e curativa. A paciente foi acompanhada pelo serviço de Oncologia. Evoluiu bem no pós-operatório, sem complicações graves, e recebeu alta no 16º dia de internação. Seis meses depois, nova TC de tórax revelou nódulo inferior ao leito tumoral, suspeito de doença residual. O timoma residual inesperado motivou tratamento com radioterapia adjuvante, uma vez que o nódulo foi identificado próximo ao local do timo, apresentando densidade compatível com sequela. A decisão pela radioterapia pós-operatória seguiu diretrizes padronizadas. A paciente recebeu 50 Gy em 25 frações sobre o leito tímico. Recorrência de timoma pode não se tornar aparente por anos após o tratamento inicial. Nas reavaliações de seis meses e um ano após a radioterapia, a TC de tórax não mostrou sinais de recidiva local ou à distância. Atualmente, a paciente está assintomática e segue em vigilância anual.

3. Discussão e Conclusão

Nesta paciente de 65 anos, a hematopoiese extramedular (HEM) estava associada a anemia ferropriva, hepatoesplenomegalia e massas paravertebrais. A HEM intratorácica é rara e, neste caso, foi identificada em local inesperado, como a região paravertebral. A HEM foi um achado incidental durante a investigação por imagem de uma paciente com

anemia. Embora os exames de imagem tenham sido extremamente úteis para detectar a HEM, o diagnóstico não pôde ser baseado apenas nas imagens, já que nenhuma lesão isolada apresenta todas as características típicas. Este caso destaca a importância do manejo da HEM. O julgamento clínico, aliado ao contexto clínico, aos achados de imagem e ao crescimento lento das lesões, foi essencial para estabelecer o diagnóstico correto. Neste caso, a HEM foi induzida pela anemia.

Em condições normais, os eritrócitos são produzidos e eliminados periodicamente. As ilhas eritroblásticas (IEs) são as estruturas essenciais da eritropoiese na medula óssea e no baço. Cada IE é composta por um macrófago central e eritroblastos ao seu redor. Esses macrófagos desempenham papel fundamental na eritropoiese, fornecendo ferro para a produção de hemoglobina, além de enuclear e fagocitar os núcleos dos eritrócitos. Eritropoiese insuficiente pode levar à anemia. A HEM ocorre quando a capacidade da medula óssea de produzir células sanguíneas é comprometida ou sobrecarregada. Isso geralmente ocorre em resposta à anemia crônica, quando o organismo não consegue produzir eritrócitos suficientes e desencadeia a HEM. A HEM induzida por anemia ocorre tipicamente em pacientes com timoma e pode resultar em manifestações clínicas como hepatoesplenomegalia e massas paravertebrais, como no presente caso. A proliferação persistente de progenitores eritroides que não conseguem se diferenciar em eritrócitos maduros perpetua o ciclo e resulta em HEM [1-6].

Neste caso, outras causas de HEM foram excluídas: anemia hemolítica, anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B12 ou folato), hemoglobinopatias (doença falciforme, talassemia, esferocitose hereditária), púrpura trombocitopênica trombótica, neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose), infiltração medular (leucemia, linfoma, doenças granulomatosas, metástases, doenças de depósito), tumores sólidos (mama, pulmão, rim, cólon, hepatocarcinoma, estômago, pâncreas, próstata e sarcoma de Kaposi), doenças congênitas (doença de Gaucher), além de fatores de risco como exposição prévia à radioterapia ou quimioterapia.

A HEM provavelmente é subnotificada, pois não apresenta características específicas nos exames de imagem e requer biópsia para confirmação. Os clínicos muitas vezes não consideram a possibilidade de hematopoiese ocorrer fora da medula óssea e, por isso, podem não investigá-la. A biópsia de uma massa suspeita de HEM pode ser realizada para confirmar o diagnóstico, mas o procedimento pode apresentar riscos dependendo da localização da lesão. A maioria dos pacientes é assintomática, e as lesões são descobertas incidentalmente em exames de imagem, como neste caso. Os sintomas, quando presentes, dependem da localização da HEM. Ela pode ocorrer em locais menos comuns ou ectópicos, incluindo a coluna vertebral torácica, levando à formação de massas paravertebrais que podem causar sintomas neurológicos se houver compressão medular (mediastino posterior).

A localização paravertebral pode causar dor. A presença de massas paravertebrais pode fornecer um indício diagnóstico importante em pacientes com anemia previamente não diagnosticada. A HEM comumente se desenvolve em grandes massas de tecido mole nas regiões torácicas paravertebrais. Elas raramente causam sintomas significativos, mas podem levar a derrame pleural, como neste caso. A TC de tórax demonstrou massas paravertebrais heterogêneas de tecido mole nas regiões paravertebrais. Quando as características clínicas de anemia crônica estão presentes, o diagnóstico de HEM torna-se mais fácil.

Na ausência de uma condição hematológica subjacente ou em casos incertos, o diagnóstico pode ser confirmado por biópsia guiada por TC ou por toracoscopia. A HEM paravertebral geralmente regride após tratamento com transfusões de sangue ou radioterapia. O diagnóstico de HEM é, em geral, realizado pela associação entre histórico de doença hematológica e TC de tórax. Se o diagnóstico não for claro ou controverso, ou se complicações exigirem intervenção cirúrgica, a biópsia é mandatória. A HEM é uma causa rara de massa intratorácica e representa um desafio no diagnóstico diferencial de massas

mediastinais. A presença de qualquer condição hematológica predisponente é o fator mais importante para levantar a suspeita de HEM. A HEM em localizações atípicas precisa ser monitorada com exames de imagem de seguimento ou correlacionada histologicamente para excluir outras patologias e garantir estabilidade das lesões. A biópsia tecidual é apropriada para confirmar o diagnóstico e excluir outras patologias (malignidades). O tratamento só é necessário quando há presença de sintomas [1-6].

O diagnóstico de HEM requer uma combinação de avaliação clínica, exames de imagem e confirmação histopatológica. Embora as biópsias sejam utilizadas principalmente para avaliar a função da medula óssea, elas também podem ajudar a determinar a presença de doenças subjacentes que contribuem para a HEM. A biópsia de massas extramedulares pode ser necessária para confirmar o diagnóstico e descartar malignidade. As lesões são tipicamente hipermetabólicas, apresentando captação de FDG-18 no PET. O diagnóstico definitivo pode ser obtido por exame histológico de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), biópsia ou peça cirúrgica. A amostragem de massas vasculares de HEM não é isenta de riscos, especialmente no tórax, onde pode ocorrer hemorragia.

A PAAF tende a ser mais segura do que a biópsia, pois apresenta menor risco de sangramento. Isso reforça a importância de se diagnosticar corretamente a HEM por imagem, para que procedimentos invasivos com risco potencialmente catastrófico possam ser evitados. A localização torácica paravertebral abaixo do nível vertebral D6 é o sítio mais comum para a HEM em exames de imagem. A origem da HEM nessa região tem sido atribuída à extrusão da medula hiperplásica através do córtex adelgado das vértebras. O tecido hematopoético da medula óssea vertebral pode ser extrudido através de trabéculas enfraquecidas para o espaço epidural, permitindo sua proliferação nessa região. Alternativamente, os elementos hematopoéticos podem se originar de ninhos de células-tronco hematopoéticas primitivas, que se expandem sob a alta demanda presente em pacientes com anemia crônica, como nesta paciente [1-6].

O tratamento da HEM é frequentemente guiado pela causa subjacente e pela gravidade da condição. O manejo da condição primária, como o controle da anemia, é essencial. A radioterapia direcionada pode reduzir o tamanho das massas extramedulares, aliviando os sintomas. O tecido hematopoético é radiossensível. A radioterapia alivia os sintomas e promove regressão das lesões em massa. Em casos em que massas extramedulares causam sintomas significativos ou complicações, a remoção cirúrgica pode ser necessária. Transfusões de sangue podem ser necessárias para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida [1-6].

Os autores apresentam o caso de uma paciente de 65 anos com anemia ferropriva, hepatoesplenomegalia, pequeno derrame pleural à esquerda, pequeno derrame pericárdico, linfonodo paravertebral com HEM e massa mediastinal cuja biópsia revelou timoma. Miastenia gravis foi excluída. Ela foi submetida à timectomia por VATS. A lesão foi classificada como timoma tipo B2 segundo a OMS, nona versão TNM (AJCC): pT1a R0, estágio II de Masaoka. Na literatura, os timomas tipo B2 representam cerca de 25% de todos os timomas. Seis meses depois, uma TC de tórax revelou um nódulo inferior ao sítio tumoral. O timoma residual inesperado exigiu radioterapia. Após seis meses e um ano, as reavaliações por TC de tórax não mostraram sinais de recorrência local ou distante. Atualmente, a paciente encontra-se em seguimento ambulatorial, assintomática, mantendo vigilância anual.

Este caso destaca a abordagem diagnóstica atual para o timoma. É necessária uma avaliação multidisciplinar em um centro de referência com experiência no manejo de timoma, envolvendo oncologia, cirurgia torácica e radioterapia. A avaliação de uma massa mediastinal anterior deve incluir TC de tórax com contraste. A obtenção de material para biópsia pode ser um desafio no diagnóstico de tumores mediastinais. Como alguns tumores mediastinais não são tratados cirurgicamente (por exemplo, linfoma), o diagnóstico é frequentemente tentado por meio de biópsias com agulhas grossas ou biópsias cirúrgicas minimamente invasivas. As biópsias podem ser diagnósticas e ajudar na avaliação das

margens de ressecção e do estadiamento tumoral, mas pode ser impossível determinar se um timoma é invasivo apenas com base em uma biópsia [7-15].

O sistema da OMS é utilizado para classificar as neoplasias tímicas com base em sua aparência histológica. Para o estadiamento, todos os linfonodos regionais precisam ser amostrados na peça de timectomia. O estadiamento e o grau de ressecção são parâmetros prognósticos mais fortes para os timomas. Embora o estadiamento seja o fator prognóstico mais importante, o prognóstico é multifatorial, com características histológicas, estadiamento e completude da ressecção contribuindo para o comportamento clínico desses tumores. A avaliação sistêmica para detecção de doença metastática é realizada com PET-CT com FDG [7-15]. Para pacientes com timoma ressecável em estágio inicial, localizado, Masaoka-Koga estágio II (AJCC) e sem miastenia gravis, a timectomia total com ressecção dos linfonodos é tipicamente o padrão de tratamento, como neste caso. A VATS oferece aos pacientes a melhor chance de terapia curativa. A probabilidade de sobrevida a longo prazo depende da completude da ressecção cirúrgica. Pacientes sem fatores de alto risco podem ser apenas acompanhados e não necessitam de radioterapia pós-operatória [7-15].

O acompanhamento prolongado após o tratamento é necessário para monitorar recorrências e o surgimento de segundos tumores. Para os casos de timoma Masaoka estágio II ressecado, recomenda-se realizar TC de tórax com contraste a cada 6 a 12 meses por dois anos, e depois anualmente até 10 anos, devido ao risco de recorrência tardia [7-15]. Em adultos, o mediastino anterior é a localização mais comum para o surgimento de massas mediastinais. O timoma é o primeiro diagnóstico a ser considerado diante de uma massa mediastinal. A idade desta paciente, 65 anos, foi um dado útil, pois os timomas são mais prevalentes em indivíduos na quinta e sexta décadas de vida. O diagnóstico diferencial de uma massa mediastinal anterior inclui os “terríveis Ts”: timoma, carcinoma tímico, tumores de células germinativas mediastinais (teratoma ou seminoma/não-seminomatosos), linfoma (o “terrível” linfoma) e bócio tireoidiano retroesternal. O mediastino é o local mais comum para tumores de células germinativas extragonadais em adultos. Todos os pacientes com massa mediastinal potencialmente compatível com tumor de células germinativas devem ter dosados: alfa-fetoproteína (AFP) para neoplasias malignas de células germinativas, desidrogenase lática (DHL) para linfoma e beta-hCG para seminoma, antes de qualquer terapia [7-15].

Neste caso, o linfoma foi inicialmente considerado devido à elevação de DHL, mas não havia sinais B de início rápido ou linfadenopatia. Beta-hCG e AFP estavam normais, excluindo tumores de células germinativas. A análise do curso temporal do desenvolvimento dos sintomas ou da ausência de sintomas específicos ajudou a restringir a lista de diagnósticos diferenciais. Massas mediastinais podem apresentar crescimento lento ao longo de anos (como timomas) em contraste com crescimento rápido (linfoma). Pacientes com linfomas mediastinais podem apresentar sintomas sistêmicos (febre, perda de peso, sudorese noturna) ou sintomas locais, como dor torácica, dispneia, sibilância, estridor, rouquidão, disfagia ou síndrome da veia cava superior por compressão de estruturas mediastinais — sinais que não estavam presentes neste caso.

Os tipos mais comuns de linfoma que se apresentam com doença no mediastino são linfoma de Hodgkin esclerosante nodular e linfoma B primário de mediastino, ambos excluídos. O diagnóstico de linfoma requer biópsia com agulha grossa (core biopsy). Aspirados por agulha fina frequentemente não fornecem tecido suficiente para avaliar a composição estrutural e diagnosticar de forma definitiva todos os subtipos de linfoma [7-15]. Embora a ressecção cirúrgica não seja considerada parte do tratamento de linfomas, cirurgias podem ocasionalmente ser solicitadas a ressecar uma massa mediastinal isolada comprovadamente linfomatosa quando o paciente apresenta risco proibitivo de complicações com quimioterapia ou radioterapia, ou quando o diagnóstico permanece incerto após biópsia por agulha. Há casos em que uma massa mediastinal inicialmente considerada linfoma é ressecada cirurgicamente e confirmada como timoma, como neste caso [7-15].

Os timomas geralmente se apresentam como achado incidental em exames de imagem em pacientes assintomáticos, por sintomas torácicos locais relacionados ao tamanho do tumor ou por sintomas de uma síndrome paraneoplásica [7-15]. O diagnóstico definitivo requer amostra tecidual, que pode ser obtida por biópsia antes do tratamento ou como parte de uma ressecção terapêutica planejada da massa inteira. Se a massa infiltra estruturas adjacentes ou se o paciente apresenta sintomas sistêmicos ou outros achados sugestivos de diagnóstico alternativo, a biópsia deve preceder a ressecção definitiva, pois isso pode influenciar significativamente o tratamento (quimioterapia pré-operatória, elegibilidade para ensaios clínicos). Massas que parecem infiltrar estruturas adjacentes são mais propensas a serem malignas, o que ocorre em cerca de 15% dos timomas. A biópsia pré-ressecção é particularmente importante quando a imagem sugere que a ressecção completa pode ser difícil ou impossível, ou quando o diagnóstico não é claramente sugerido pela apresentação clínica e pelos achados de imagem [7-15].

Antes de se obter tecido para análise, é necessária a participação de uma equipe multidisciplinar que inclua avaliação por um cirurgião. Para pacientes com suspeita de timoma passível de ressecção completa (com base nos exames de imagem iniciais), o diagnóstico pode ser estabelecido de forma definitiva por meio da ressecção cirúrgica, que também faz parte do tratamento. Para pacientes com suspeita de timoma que não é considerado passível de ressecção completa ou para aqueles inelegíveis para cirurgia (devido à idade ou comorbidades), o diagnóstico pode ser estabelecido com biópsia por agulha grossa ou por biópsia aberta ou toracoscópica [7-15].

A decisão de realizar a biópsia pode ser difícil quando o paciente apresenta uma massa mediastinal anterior claramente ressecável, mas o cenário clínico não permite distinção definitiva entre linfoma ou timoma. Confirmar o diagnóstico por biópsia é preferível quando há suspeita de linfoma. O risco de não realizar a biópsia e não obter um diagnóstico pré-ressecção é a possibilidade de o cirurgião ressecar um linfoma que poderia ter sido tratado de forma não cirúrgica. Por outro lado, a biópsia (percutânea, endobrônquica ou cirúrgica) de um timoma encapsulado pode causar disseminação tumoral. Embora essa situação seja provavelmente rara, há relatos de casos demonstrando semeadura tumoral na trajetória da agulha e na parede torácica após biópsia de timoma, além de disseminação para o espaço mediastinal ou pleura. Esses casos podem tornar a cirurgia não curativa sem radioterapia adjuvante [7-15].

Massas mediastinais anteriores podem frequentemente ser biopsiadas com orientação por TC. Sempre que possível, deve-se obter biópsia por agulha grossa (core biopsy). A aspiração por agulha fina (FNA) geralmente não é recomendada, pois muitas vezes não permite diferenciar adequadamente entre os diagnósticos possíveis, especialmente distinguir timoma de linfoma de forma histológica. Este caso ilustra as dificuldades em alcançar o diagnóstico correto, especialmente quando os resultados da biópsia inicialmente sugeriram linfoma [7-15]. Quando a biópsia percutânea não é possível ou não fornece tecido adequado para estabelecer um diagnóstico definitivo, a biópsia cirúrgica pode ser necessária. Quando há suspeita clínica de linfoma, é preferível, se possível, realizar biópsia excisional de uma massa pequena ou biópsia incisional de uma massa maior; em casos selecionados, biópsias com agulha grossa de grande calibre podem ser adequadas [7-15].

A abordagem cirúrgica específica (aberta ou minimamente invasiva) depende da localização e do tamanho da lesão. Lesões que podem ser abordadas por toracotomia também podem ser acessadas por VATS. A excelente visão anatômica fornecida por esse método permite biopsiar tecido de qualquer região do mediastino, inclusive estruturas adjacentes, como a aorta, outros grandes vasos ou o coração [7-15]. A abordagem cirúrgica mais apropriada para a ressecção de uma massa mediastinal depende do paciente, da localização e do tamanho da lesão, do diagnóstico presuntivo e da preferência e experiência do cirurgião. O campo de visão ampliado fornecido pelo toracoscópio, com uma abordagem minimamente invasiva (VATS), permite que este método seja usado para algumas massas mediastinais anteriores que cruzam a linha média, como os timomas. A

abordagem minimamente invasiva é geralmente reservada para tumores com menos de 4 a 5 cm de tamanho, embora não haja critérios definitivos que contraindiquem sua tentativa. O ponto-chave para utilizar essa abordagem é garantir um procedimento seguro que não comprometa a eficácia oncológica a longo prazo [7-15].

O sistema da OMS é amplamente utilizado para classificar neoplasias tímicas com base em sua aparência histológica. A classificação histológica pode ser difícil quando se baseia em biópsias com quantidade limitada de tecido. Pode ser impossível determinar se um timoma é invasivo apenas a partir da biópsia. A relevância clínica do sistema de classificação da OMS foi validada por muitos estudos. Os timomas são subdivididos em tipos (A, AB, B1, B2, B3 e outros raros) com base na morfologia das células epiteliais tumorais, na proporção relativa do componente linfocítico não tumoral (decrecente do tipo B1 ao B3) e na semelhança com a arquitetura normal do timo. O significado prognóstico pode não se aplicar a todos os subtipos, uma vez que alguns estudos mostraram desfechos clínicos semelhantes para timomas tipo A e B1 e possivelmente B2, enquanto os timomas tipo B3 tendem a apresentar evolução clínica mais desfavorável. O estadiamento e, possivelmente, o grau de ressecção (completa versus parcial) são parâmetros prognósticos mais robustos para os timomas [7-15].

Os timomas do tipo B2 contêm mais células epiteliais, frequentemente formando agrupamentos de mais de duas células epiteliais. Embora incomum, podem estar presentes ilhotas medulares. A atipia citológica das células tumorais nos timomas B2 pode ser mais acentuada e até apresentar características anaplásicas. Embora o sistema da OMS seja projetado para espécimes cirúrgicos, ele pode ser utilizado em biópsias pequenas. A imunohistoquímica é útil para confirmar a origem tímica da lesão. A subtipagem do timoma em pequenas biópsias geralmente não é necessária para distinguir de forma terapêutica linfoma de tumor sólido. Discrepâncias diagnósticas entre biópsias por agulha grossa e espécimes de ressecção são esperadas, devido à heterogeneidade histológica do tumor que pode não ser representada adequadamente por erro de amostragem [7-15].

No timoma, o estadiamento é o passo mais crítico no manejo do paciente, pois está diretamente associado ao prognóstico. O estadiamento de Masaoka-Koga deve permanecer como o padrão para o manejo de rotina desses pacientes. Diversos estudos sugerem que estágios mais avançados da doença, segundo o sistema de Masaoka, estão associados a pior prognóstico. O sistema de estadiamento de Masaoka-Koga correlaciona-se com a sobrevida global e é um sistema de patologia cirúrgica que só pode ser avaliado após a ressecção cirúrgica do tumor. Uma característica típica dos tumores epiteliais tímicos é a correlação entre a classificação da OMS e o estágio no diagnóstico, o que pode explicar o seu valor prognóstico relatado. Essa classificação também é utilizada para decisões terapêuticas.

O timoma é dividido em quatro estágios com base na avaliação macroscópica e microscópica: estágio I: totalmente encapsulado macroscopicamente, sem invasão capsular; estágio II: invasão macroscópica no tecido adiposo circundante ou na pleura mediastinal ou invasão microscópica da cápsula; estágio III: invasão macroscópica em órgãos adjacentes, como pericárdio, grandes vasos ou pulmão e estágio IV: disseminação pleural ou pericárdica ou metástase linfonodal ou hematogênica. No sistema de estadiamento revisado, um tumor não pode ser classificado como invasivo se não penetrar na cápsula. Os tumores classificados como estágio II na modificação de Masaoka apresentam invasão microscópica transcapsular ou invasão macroscópica no tecido adiposo peritímico. Casos que adirem ao pericárdio ou à pleura mediastinal, mas sem ruptura destas estruturas, também são considerados estágio II. O estadiamento de Masaoka influencia tanto a sobrevida livre de doença quanto a sobrevida global de pacientes com timoma tipo B2 [7-15].

O estadiamento de acordo com o sistema TNM proposto é opcional. Os timomas são classificados segundo a nona edição do sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta versão foi atualizada para incluir o tamanho do tumor na categoria T1 (tumores ≤ 5 cm são classificados como T1a e >5 cm como T1b) e para

reclassificar a invasão do pulmão ou do nervo frênico como doença T2 (em vez de T3). Não houve alterações nas categorias de linfonodos regionais (N) e metástases à distância (M), e todos os agrupamentos de estágio permanecem os mesmos. O novo sistema TNM relaciona T não ao tamanho, mas à integridade da cápsula e à invasão do tumor em estruturas adjacentes. Apesar de útil, muitos estudos ainda consideram o sistema modificado de Masaoka como o padrão-ouro para timoma.

O sistema TNM apresenta a vantagem de ser mais aplicável tanto a timomas quanto a carcinomas tímicos, que apresentam maior propensão à invasão nodal e metastática. O estadiamento do timoma é baseado na extensão do tumor primário e na presença de invasão de estruturas adjacentes e/ou disseminação. Em aproximadamente dois terços dos timomas, a tomografia computadorizada de tórax pré-operatória pode prever com precisão o estágio patológico segundo o TNM [7-15].

O sistema AJCC TNM não diferencia tumores encapsulados de tumores que invadem o tecido adiposo circundante. A presença de invasão transcapsular deve ser mencionada quando identificada. A análise microscópica deve sempre relatar possível invasão de órgãos e estruturas adjacentes, incluindo pericárdio, pleura mediastinal, nervos frênicos, pulmões e grandes vasos. Implantes pleurais e metástases precisam ser confirmados microscopicamente. Timomas podem estar aderidos a estruturas adjacentes sem invasão verdadeira. O cirurgião deve identificar o local de adesão no espécime, para que o patologista possa coletar amostras dessa região. Reações inflamatórias fibróticas também podem dar uma falsa impressão de invasão tumoral. O espécime de ressecção deve ser orientado pelo cirurgião, e as margens devem ser demarcadas com tinta. Os linfonodos devem ser amostrados e submetidos à análise microscópica, registrando sua localização no mediastino (N1 – anterior/peritímico – ou N2 – intratorácico profundo ou cervical) [7-15].

Para um estadiamento preciso, todos os linfonodos regionais precisam ser coletados no espécime da timectomia. Linfonodos enviados separadamente e identificados por sítio anatômico são preferíveis. A heterogeneidade histológica é comum, com mais de um subtipo histológico frequentemente presente no mesmo tumor. A subtipagem de timomas não é realizada em biópsias. O estadiamento é o fator prognóstico mais importante, mas o prognóstico é provavelmente multifatorial, com características histológicas, estadiamento e completude da ressecção contribuindo para o comportamento clínico desses tumores [7-15]. Devido à raridade do timoma, existem poucos estudos focados no prognóstico e tratamento do timoma tipo B2. Este subtipo apresenta prognóstico pior do que os tipos A, AB e B1 e comportamento biologicamente mais agressivo. O sistema de estadiamento de Masaoka é considerado um fator prognóstico independente para o timoma tipo B2 [7-15].

Nesta paciente, a extensão da invasividade do tumor e sua ressecabilidade foram fatores significativos considerados ao determinar se a ressecção cirúrgica seria apropriada. O grau de invasão estava diretamente relacionado ao prognóstico clínico. A excisão cirúrgica é amplamente aceita como a modalidade de tratamento preferencial e mais eficaz para os timomas, independentemente de sua classificação histológica específica. Isso é evidenciado pelas altas taxas de sobrevida global e livre de doença observadas em pacientes com doença em estágio II. O principal objetivo no manejo dessas lesões é alcançar ressecção completa, preferencialmente com margens livres. Técnicas minimamente invasivas, como a VATS, estão bem documentadas na literatura. A avaliação da ressecabilidade é baseada principalmente na experiência do cirurgião, sendo recomendado discutir as indicações cirúrgicas em uma reunião multidisciplinar de tumor board. Achados de TC pré-operatória associados à invasividade tumoral e/ou à completude da ressecção incluem: tamanho tumoral (>5/7/8 cm), contornos lobulados ou irregulares, calcificações, infiltração da gordura adjacente, invasão pulmonar, invasão ou circunferência dos grandes vasos. O novo estadiamento TNM pode auxiliar na formalização da ressecabilidade: os níveis de invasão T1–T3 referem-se a estruturas passíveis de ressecção cirúrgica, enquanto o nível T4 inclui estruturas irresssecáveis [7-15].

A avaliação prognóstica é desafiadora, já que o impacto do estágio tumoral e da histologia é superado pela obtenção de uma ressecção completa. A estratégia terapêutica é baseada na possibilidade de ressecção do tumor. Se a ressecção completa for considerada viável de forma inicial, como no estágio II de Masaoka-Koga, a cirurgia representa o primeiro passo do tratamento. A cirurgia minimamente invasiva é uma opção para tumores em estágio II. É necessário obter avaliação multidisciplinar em centro de excelência com experiência no manejo de neoplasias epiteliais tímicas, com a participação da oncologia cirúrgica, oncologia clínica e radioterapia [7-15]. Para pacientes com timoma localizado tratados cirurgicamente, a abordagem para radioterapia pós-operatória é baseada no estágio tumoral. Em pacientes com timoma em estágio II de Masaoka tratados com cirurgia, a seleção da terapia adjuvante é guiada pela presença ou ausência de fatores de alto risco de recorrência identificados na patologia pós-operatória. Para pacientes com estágio II e fatores de alto risco para recorrência (como invasão da gordura mediastinal ou pleura e margens cirúrgicas microscópica ou macroscopicamente positivas), recomenda-se radioterapia adjuvante em vez de vigilância. Estudos observacionais sugerem que esta abordagem reduz o risco de recorrência. Para pacientes com estágio II sem fatores de alto risco, a vigilância isolada é apropriada, já que o risco de recorrência é baixo e não há benefício de sobrevida global comprovado com radioterapia adjuvante [7-15].

Os potenciais efeitos adversos da radioterapia incluem esofagite, pneumonite, fibrose pulmonar, pericardite e, muito raramente, mielite actínica. Complicações tardias incluem fibrose pulmonar nas áreas de alta dose, pequeno risco de pericardite constritiva (caso grande volume cardíaco seja irradiado), possível aceleração da doença arterial coronariana, eventos cardíacos como infarto do miocárdio e segundas neoplasias no campo de radiação [7-15]. A vigilância prolongada após o tratamento é necessária para monitorar recorrências e o surgimento de segundas neoplasias. Quando a recorrência é detectada precocemente durante a vigilância, a intervenção pode ser mais factível e eficaz. A recorrência do timoma pode não se manifestar por anos, ou até décadas, após o tratamento inicial.

Mesmo após ressecção completa, a recidiva é relativamente frequente, tornando fundamental um seguimento prolongado. Neoplasias hematopoiéticas extratímicas (linfoma não-Hodgkin, linfoma difuso de grandes células B e leucemia), tumores sólidos (estômago, pâncreas, cólon, tireoide) e sarcomas de partes moles têm sido relatados como mais comuns em pacientes com timoma. Isso pode estar relacionado a um gatilho oncogênico desconhecido compartilhado, imunodeficiência associada ao timoma ou, menos provavelmente, efeitos adversos do tratamento. A TC de tórax basal deve ser realizada 3–4 meses após a cirurgia. Para pacientes que completaram o tratamento, o seguimento segue as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN): para timomas estágio II completamente ressecados, deve-se realizar TC de tórax com contraste anualmente por 5 anos, e depois a cada 2 anos. O acompanhamento pode ser estendido até 10–15 anos [7-15].

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que a paciente aprovou o estudo por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Barisas DAG, Choi K. Extramedullary hematopoiesis in cancer. *Exp Mol Med*. 2024 Mar 5;56(3):549-558. doi:10.1038/s12276-024-01192-4.

2. Rivera-Torruco G, Muench MO, Valle-Rios R. Exploring extramedullary hematopoiesis: unraveling the hematopoietic micro-environments. *Front Hematol*. 2024 May 28;3:1371823. doi:10.3389/frhem.2024.1371823.
3. Aldapt MB, Haddad F, Abuasab T, et al. Extramedullary hematopoiesis and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):12331-12332. doi:10.1182/blood-2022-163298.
4. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, et al. Extramedullary hematopoiesis of the liver and spleen. *J Clin Med*. 2021 Dec 13;10(24):5831. doi:10.3390/jcm10245831.
5. Georgakopoulou V, Damaskos C, Mantzouranis K, Melemenis D, et al. Invasive methods for the diagnosis and management of intrathoracic extramedullary hematopoiesis: a literature review. *Respir Med Res*. 2021 May;79:100815. doi:10.1016/j.resmer.2021.100815.
6. Yang X, Chen D, Long H, Zhu B. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Jul;77(14):2723-2738. doi:10.1007/s00018-020-03450-w.
7. Novais AG, Santos DP, Conceição M, Cunha S, Capelo J, et al. Thymoma and tuberculoma: unexpected coexistence. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8:2744. doi:10.12890/2021_002744.
8. Gomes A, Nascimento G, Barcelos N, Castro H, Assunção J. Thymoma: clinical features, diagnosis, and emerging therapies. *Rev Iberoam Humanid Cienc Educ*. 2025;11(7):20077. doi:10.51891/revise.v11i7.20077.
9. Sousa B, Araújo A, Teresina A, Azevedo I, Soares M, Sousa O. Malignant thymomas. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(4):553-585.
10. Azevedo P, Magriço R, Luiz H, Judas T, Sanches F, Namora J. Dysphagia: an uncommon manifestation of thymoma. *Rev Soc Port Med Interna*. 2014;21(1):1-3.
11. Kallas E, Hueb A, et al. Middle mediastinal thymoma: case report. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2005;20(2):189-191.
12. Alqaidy D. Thymoma: an overview. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Sep 18;13(18):2982. doi:10.3390/diagnostics13182982.
13. Terra RM, Milanez-de-Campos JR, Haddad R, Trindade JRM, et al. Cirurgia torácica robótica para ressecção de timoma e tumores tímicos: desenvolvimento técnico e experiência inicial. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20180315.
14. Song Z, Jin X, Zhang Y. Treatment and prognosis of type B2 thymoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Sep 20;12:291. doi:10.1186/1477-7819-12-291.
15. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-55. doi:10.1093/annonc/mdv277.