

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Tumores de células germinativas primários do mediastino: a propósito de um caso clínico

Primary mediastinal germ cell tumors: case report

MARIA HELENA LUCAS*, MARIA DE FÁTIMA RODRIGUES**, LEOPOLDO DOMÍNGUEZ***, JOSÉ ANTÓNIO SENA LINO****, SÂNCIA RAMOS*****, ANA PAULA MARTINS*****, MARGARIDA CANCELA DE ABREU*****

RESUMO

Os tumores de células germinativas primitivos do mediastino são neoplasias pouco frequentes, e o carcinoma embrionário é uma das suas formas mais raras. Os autores apresentam uma revisão desta entidade a propósito do caso clínico de um homem de 35 anos de idade, cuja apresentação inicial foi mascarada pela hipótese de empiema septado, no contexto de pós-toracotomia para ressecção de bolhas de enfisema.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (2): 145-151

Palavras-chave: Carcinoma embrionário; Tumor do mediastino.

ABSTRACT

Primary mediastinal germ cell tumors are uncommon neoplasms, and embryonal carcinoma is one of less frequent histologic type among them. The authors present a literature review of this entity departing from a case report of a 35-year-old man, whose clinical presentation was hidden by the suspicion of a loculated empyema after a thoracotomy performed for bullectomy.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (2): 145-151

Key-words: Embryonal carcinoma; Mediastinal tumor.

- * Assistente Graduada de Pneumologia do Hospital de Egas Moniz
** Assistente de Pneumologia do Hospital de Egas Moniz
*** Interno de Pneumologia do Hospital de Egas Moniz
**** Chefe de Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica do Hospital de St. Cruz
***** Assistente Graduada de Anatomia Patológica do Hospital de St. Cruz
***** Directora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de St. Cruz
***** Directora do Serviço de Pneumologia do Hospital de Egas Moniz

Recebido para publicação: 00.10.02

Aceite para publicação: 01.03.01

INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas (TCG) do mediastino têm sido reconhecidos na literatura desde há muitos anos¹. No entanto, o facto de a maioria destes tumores serem descritos como casos clínicos ou como pequenas séries de casos, tem dificultado um melhor conhecimento das suas características clínicas e demográficas, bem como do seu comportamento biológico nesta localização².

A sua histogénese mantém-se controversa. Pensa-se que resultam da transformação maligna de células germinativas que migram ao longo da linha média durante a embriogénese, ou que se originam de células primitivas do timo, com potencial germinativo¹.

O mediastino é a localização mais frequente dos TCG extra-gonadais, correspondendo, segundo diversos autores, a 10 a 20% de todos os tumores do mediastino. Ocorrem no mediastino anterior, a maioria em homens jovens, sem história prévia de neoplasia testicular ou de outra localização^{1,3,4,5,6,7,8}.

Os TCG primitivos do mediastino são neoplasias pouco frequentes, com características histopatológicas semelhantes aos TCG das gónadas, mas com características biológicas distintas⁹. Podem ser divididos em dois grandes grupos: os seminomas e os tumores não seminomatosos.

Os seminomas, que representam 18% destes tumores, não apresentam diferenciação a partir da célula germinal primitiva.

Os não seminomatosos incluem os tumores com diferenciação intra-embriónica (teratomas quísticos maduros – 44% e teratomas imaturos – 6%), tumores com diferenciação extra-embriónica (tumores do saco de Yolk e coriocarcinomas – 2%), e ainda tumores derivados da célula embriónica primitiva (carcinoma embriónico – 5%). Cerca de 23% podem ter características histológicas mistas¹.

A apresentação clínica dos TCG pode traduzir-se por queixas sistémicas (ex: febre, perda de peso, astenia, anorexia e sudorese) ou relacionar-se com a presença de uma massa do mediastino anterior (ex: toracalgia, tosse, dispneia, taquipneia, disфонia,

disfagia, linfadenopatia supra-clavicular, síndrome da veia cava superior). Nos tumores germinativos funcionantes é frequente o aparecimento de hirsutismo na mulher e puberdade precoce no rapaz. São descritas também associações com síndrome de Klinefelter e doenças malignas hematológicas^{1,5,6,8,10,11,12,13,14,15}.

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, de 35 anos de idade, raça caucasiana, motorista de pesados, grande fumador (aproximadamente 40 U.M.A.), toxicodependente, detido no Estabelecimento Prisional de Caxias. Deu entrada no Serviço de Urgência em Novembro de 1997 por queixas de anorexia, perda de peso, tosse, expectoração hemoptóica e toracalgia direita, sendo transferido para o Serviço de Pneumologia com os diagnósticos de pneumotórax e pneumonia do lobo inferior direito.

Devido à não resolução do pneumotórax com drenagem pleural, foi submetido a toracotomia com ressecção de bolhas de enfisema no lobo superior direito e abrasão pleural homolateral. A cirurgia e o período pós-operatório decorreram sem incidentes. Retirou drenagens torácicas ao 3º dia e teve alta 1 semana mais tarde.

Em Janeiro de 1998, por dor torácica difusa persistente, mais intensa no hemitórax direito, agravada com os movimentos respiratórios e queixas sugestivas de infecção respiratória, fez uma radiografia do tórax que revelou discreta hipotransparência parahilar direita, de baixa densidade, homogénea, não apagando as sombras vasculares e coexistindo com imagem nodular no hilo homolateral e bolhas apicais bilaterais.

A TAC torácica revelou hipotransparência com provável ponto de partida na pleura costal anterior direita, de limites internos bem definidos, sem alteração do parênquima pulmonar adjacente, infiltrado parenquimatoso do segmento apical do lobo inferior direito e prováveis adenopatias hilar direita e sub-carinal.

Foi efectuada uma broncofibroscopia que não revelou alterações endobrônquicas, com citologia, microbiologia das secreções brônquicas e biópsia brônquica negativas.

As alterações clínicas e radiográficas foram interpretadas como sequelas de toracotomia recente, e o doente foi medicado com terapêutica analgésica.

Em Junho de 1998, ocorre novo internamento por toracalgia mantida, agora mais localizada à face anterior e lateral do hemitórax direito, tosse não produtiva, anorexia intensa, perda de 4-5 Kg no último mês e dor na região inguinal direita com irradiação à coxa e agravamento com a marcha.

Ao exame objectivo apresentava-se febril, com cianose labial ligeira, taquicárdico, cifose dorsal acentuada, tórax hipomóvel bilateralmente, sobretudo à direita, diminuição da transmissão das vibrações vocais e sub-macissee à percussão na face anterior do hemitórax direito. A auscultação pulmonar revelava diminuição do murmúrio vesicular na face anterior do hemitórax direito. O abdómen apresentava hepatomegália com bordo inferior fino, 3 cm abaixo do bordo costal direito, linha médio-clavicular, indolor à palpação. Evidenciou-se também a presença de hérnia inguinal à direita. Mostrava claudicação da marcha por impotência funcional do membro inferior direito. O restante exame objectivo era normal.

Na radiografia do tórax observavam-se imagens hipotransparentes homogêneas projectando-se no campo pulmonar direito, de base pleural, com hipotransparência mediastínica que se projectava no mediastino médio.

A TAC torácica revelou múltiplas colecções hipodensas no espaço retro-cava, pré-traqueal, infra-carinal, no espaço pleural anterior direito e no espaço pleural posterior direito, com adenopatias sub e pré-carinais e do hilo direito e múltiplas zonas enfisematosas no ápex pulmonar esquerdo. A hepatomegália foi confirmada por ecografia, que não revelou lesões secundárias. A TAC da coluna lombar documentou proclividade do disco L4-L5, sem evidente compressão radicular.

O hemograma, a bioquímica geral, e o estudo da

coagulação não apresentavam alterações relevantes, excepto VS-69, PCR-28,3, LDH-3809.

Dos marcadores tumorais apenas estava elevado o CA 19.9 (52,4 para valor normal <33.7) apresentando-se os valores de CEA, α FP, PSA, CA 15.3, CA 125 e β HCG dentro da normalidade.

Em várias toracocenteses exploradoras efectuadas, apenas se obteve uma escassa quantidade de líquido acastanhado, com pH=7.134; densidade=1030; proteínas=5.6; glucose=25; ADA=104.

A broncofibroscopia efectuada nesta ocasião apresentou edema e estenose concêntrica do BLM e BLID e seus segmentares e, dada a persistência do quadro clínico e agravamento radiológico progressivo, resolveu-se intervir cirurgicamente, com a intenção de proceder a drenagem cirúrgica de locas de empiema septado.

Foi efectuada toracotomia postero-lateral direita que revelou aderências muito marcadas dos dois folhetos pleurais, especialmente na goteira costovertebral, ápex e região anterior, onde tomam uma dureza pétrea, coexistindo com massas nodulares. Estas massas, que são duras e esféricas, observam-se também na superfície do parênquima do lobo superior e, quando seccionadas, verifica-se estarem preenchidas por conteúdo encefaloide.

O exame histológico do material colhido do mediastino revelou uma neoplasia maligna extensamente necrosada, com tecido tumoral viável apenas de localização peri-vascular (Fig.1). As células eram poligonais com núcleos redondos pleomórficos, com cromatina finamente granular, nucléolo proeminente e citoplasma claro. As mitoses eram numerosas e atípicas. O estudo imunohistoquímico revelou que as células expressavam positividade para o MNF116 (células epiteliais) e negatividade para a vimentina (células mesenquimatosas) e β HCG (gonadotrofina coriónica) e α FP (α -feto-proteína) (Fig.2).

Estes resultados permitiram estabelecer o diagnóstico de **Carcinoma Embrionário do Mediastino**.

Foi efectuada cintigrafia óssea que revelou metástases ósseas líticas em três arcos costais posteriores direitos e no acetábulo do osso ilíaco direito, o que

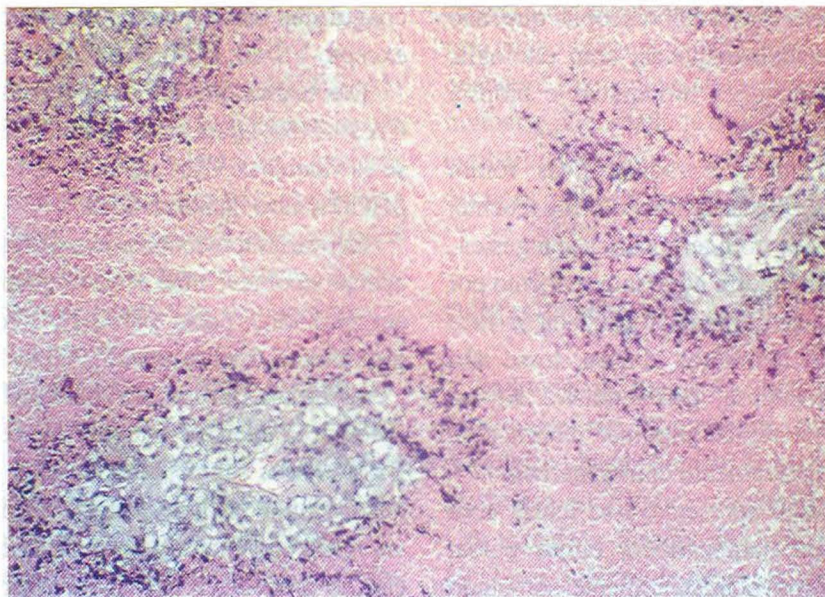


Fig. 1 – Neoplasia com extensa necrose e tecido tumoral viável com localização peri-vascular (HE x 40)

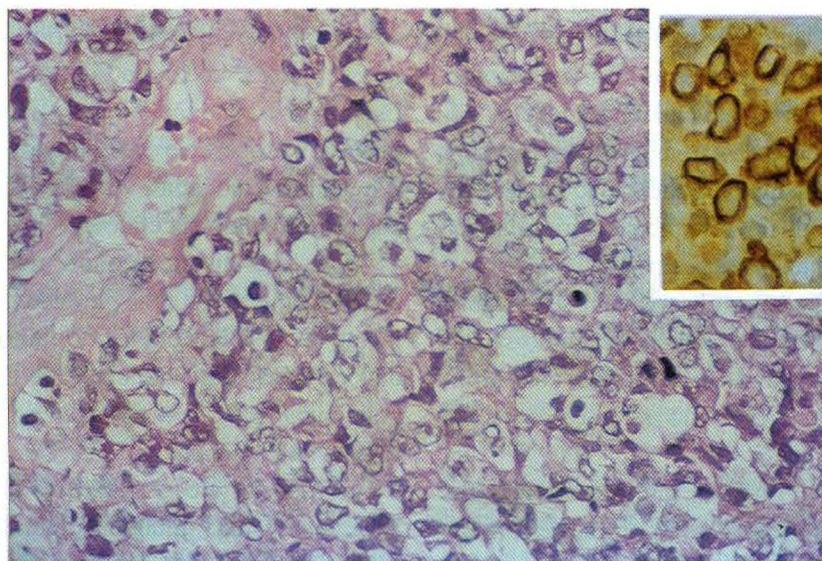


Fig. 2 – Características das células tumorais (HE x 400)
Em janela – Positividade para o marcador epitelial (MNF116 x 400)

justificava a existência de claudicação da marcha.

No início de Julho iniciou quimioterapia com Ciclofosfamida, Etoposido e Carboplatina (CEP), tendo feito 3 ciclos com boa tolerância. Foi também submetido a radioterapia sobre o acetábulo direito.

Verificou-se agravamento progressivo da situação clínica, com crescimento da massa torácica, invasão da parede, destruição de arcos costais e extensão às partes moles (documentados por TAC – Fig. 3), tendo vindo a falecer em Novembro de 1998.

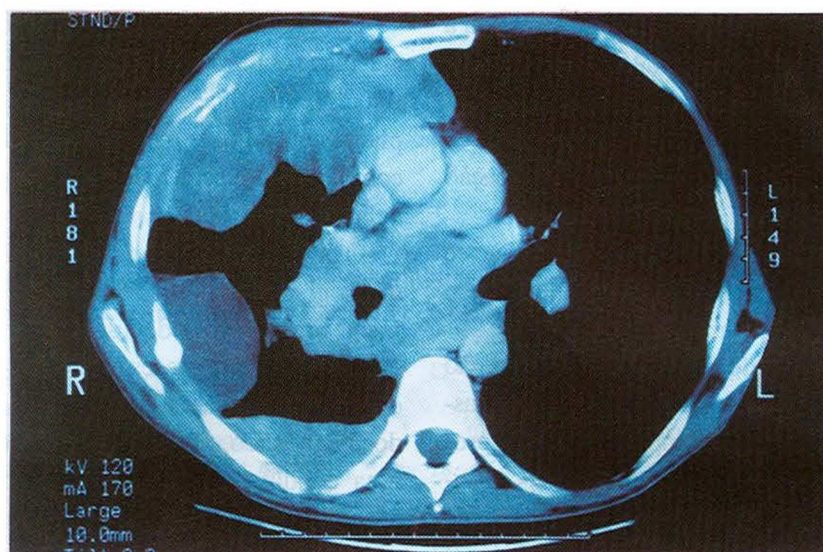


Fig. 3 – Volumosa massa torácica, com invasão da parede, destruição de arcos costais e extensão às partes moles

Resumindo, descreve-se um caso clínico de Carcinoma Embrionário do Mediastino num doente de 35 anos de idade, cuja apresentação inicial foi mascarada pela hipótese de empiema septado no contexto de pós-toracotomia para ressecção de bolhas de enfisema.

DISCUSSÃO

O carcinoma embrionário representa uma das formas tumorais mais raras de tumor de células germinativas do mediastino. O seu diagnóstico é muito difícil a partir dos dados clínicos e imagiológicos; os marcadores tumorais dão, nesta fase, um contributo importante: os tumores do seio endodérmico segregam alfa-fetoproteína; os coriocarcinomas produzem gonadotrofina coriônica humana e os carcinomas embrionários podem expressar ambos os marcadores. A LDH tem um importante valor prognóstico, estando particularmente elevada nos tumores germinativos altamente invasivos^{6,8,11,14,16}.

No caso apresentado verificava-se um valor extremamente elevado do LDH mas, ao contrário do

que seria esperado, cursou com valores normais de β HCG e α FP.

A imagiologia é fundamental para o estadiamento e decisão terapêutica destes tumores; permite decidir a melhor via de abordagem cirúrgica e apreciar a extensão da doença e os sinais de invasão de estruturas adjacentes. A TAC dos tumores de origem germinativa mostra habitualmente massas de grandes dimensões, heterogêneas, com margens irregulares que sugerem malignidade, podendo igualmente evidenciar invasão e destruição das estruturas mediastínicas, como os grandes vasos, as vias aéreas centrais, o pericárdio ou a pleura^{6,12,17}.

A Ressonância Magnética é de grande utilidade na suspeita de invasão de estruturas vitais, nomeadamente vasculares, mostrando claramente a necrose hemorrágica^{6,17}.

São lesões de grandes dimensões (alguns autores, consideram as dimensões do tumor um importante elemento predictivo de malignidade em doentes sintomáticos¹⁸), com focos de hemorragia e necrose, e invadem estruturas adjacentes.

O material para diagnóstico pode ser obtido por biópsia aspirativa com agulha fina, dirigida por TAC,

mas é frequente ter de se recorrer à esternotomia ou à toracotomia para colheita de material para diagnóstico destes tumores^{6,15,17}.

Em presença de marcadores séricos elevados (α FP, β HCG), pode dispensar-se a caracterização histológica.

A mediastinoscopia não deve ser utilizada neste tipo de tumores, pois é uma técnica de alto risco em doentes com invasão vascular⁶.

Os tumores malignos de células germinativas são os mais agressivos de todos os tumores do mediastino^{6,15}. Contudo, apesar de comportarem pior prognóstico que os de localização testicular, são potencialmente curáveis¹⁴. A resposta à terapêutica depende do tipo histológico, da extensão (invasão loco-regional e metastização à distância), idade do doente (quanto mais jovem, maior a probabilidade de recidiva)^{14,17}.

A sobrevivência após ressecção cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia sem cisplatino, como modalidades isoladas é muito rara^{13,14}.

A ressecção primária completa do tumor só deve ser encarada após QT de indução. Assim, há autores que, dadas as características histopatológicas heterogêneas destes tumores não-seminomatosos de localização no mediastino e a extensão territorial que habitualmente apresentam, consideram de eleição iniciar ciclos de quimioterapia baseada no cisplatino, até atingir uma regressão máxima do tumor. Só depois se deve proceder à ressecção cirúrgica do tumor residual, o mais radical possível, incluindo os tecidos vizinhos afectados (pericardiectomia, ressecção do nervo frénico, lobectomia, ressecção da aurícula direita, etc.)^{13,14,15,17,19}.

A radioterapia, muito eficaz nos seminomas, não parece ter grande utilidade nos tumores de células germinativas não-seminomatosos^{7,13,14,17}.

A introdução do cisplatino na terapêutica múltipla destes tumores, tem vindo a melhorar substancialmente o prognóstico, conseguindo-se a normalização dos marcadores tumorais e a regressão da imagem radiográfica do tumor^{6,13,14,15,17,19,20}. O protocolo de quimioterapia mais usado é BEP (Bleomicina, Etoposido e Cisplatino^{13,14,20,21}).

Em algumas instituições de origem francesa, foi efectuada quimioterapia intensiva com PVBE (Cisplatino, Vimblastina, Bleomicina e Etoposido) e transplante autólogo de medula óssea depois da cirurgia, com sucesso e sem recidiva em dois dos três casos aplicados¹⁴.

O prognóstico deste tipo de tumor é mau, uma vez que a grande maioria destas lesões não é cirurgicamente ressecável, devido à invasão local ou à existência de metástases e a resposta à quimioterapia e à radioterapia é má. Os tumores que, no momento do diagnóstico, não se limitam ao mediastino têm uma conduta mais agressiva. Apresentam melhor prognóstico os casos que cursam com diminuição ou normalização dos marcadores tumorais após quimioterapia^{13,14}. Apesar da melhoria da sobrevivência com tratamento multidisciplinar, a morte por recidiva da doença é um problema que persiste. A evolução mais frequente é uma progressão rápida e fatal, existindo uma forte correlação entre a apresentação de sintomas e a malignidade do tumor¹⁸. Trinta a 75% dos doentes (variável segundo as fontes) morrem de 6 a 36 meses após o diagnóstico, apesar de terapêutica agressiva^{14,15,19}.

Finalmente, não podemos esquecer que os melhores resultados terapêuticos obtidos são aqueles que tiveram uma estreita colaboração entre a Pneumologia, a Cirurgia Torácica, a Oncologia e a Radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. DEVOUSSOUX-SHISHEBORAN M, GALVIN JR, TRAVIS WD. Pathology of mediastinal tumors. Copyright 2000 UpToDate, Inc. volume 8, nº 1.
2. MORAN CA, SUSTER S. Germ-cell tumors of the mediastinum. *Adv Anat Pathol* 1998; 5: 1, 1-15.
3. WEIDNER N. Germ-cell tumors of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16: 1, 42-50.
4. ALBUQUERQUE KV, MISTRY RC, DESHPANDE RK, DESAI PB. Primary germ cell tumors of the mediastinum. *Indian J Cancer* 1994; 31 (4): 250-256.
5. ROBERTS JR, KAISER LR. Acquired lesions of the mediastinum: benign and malignant. In Fishman's Pulmo-

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS PRIMÁRIOS DO MEDIASTINO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO/MARIA HELENA LUCAS, MARIA DE FÁTIMA RODRIGUES, LEOPOLDO DOMÍNGUEZ, JOSÉ ANTÓNIO SENA LINO, SÂNCIA RAMOS, ANA PAULA MARTINS, MARGARIDA CANCELA DE ABREU

- nary Diseases and Disorders, 3rd Edition, McGraw-Hill, New York, 1998; p. 1509-1537.
6. GODINHO MT. Tumores invasivos do mediastino anterior. Abordagem diagnóstica e orientação terapêutica. Rev Port Pneumol 1999; V (3): 267-311.
 7. DULMET EM, MACCHIARINI P, SUC B, VERLEY JM. Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience. Cancer 1993; 72 (6): 1894-1901.
 8. MULLEN B, RICHARDSON JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg 1986; 42: 338-345.
 9. MORAN CA, SUSTER S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer 1997; 80: 4, 681-690.
 10. MORAN CA, SUSTER S, KOSS MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: III Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum – A clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. Cancer 1997; 80: 4, 699-707.
 11. SCULLY RE, MARK EJ, MCNEELY WF, EBELING SH, PHILLIPS LD. Case records of the Massachusetts General Hospital. Presentation of case 40-1997. N Eng J Med 1997; 337 (26): 1904-1912.
 12. EL-KHATIB M, CHEW FS. Embryonal carcinoma of the anterior mediastinum. AJR 1998; 170: 722.
 13. WRIGHT CD, KESLER KA, NICHOLS CR, MAHOMED Y, EINHORN LH, MILLER ME, BROWN JW. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Results of a multimodality approach. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 9 (2): 210-217.
 14. LEMARIÉ E, ASSOULINE PS, DIOT P, REGNARD JF, LEVASSEUR P, DROZ JP, RUFFIÉ P. Primary mediastinal germ cell tumors. Results of a french retrospective study. CHEST 1992; 102 (5): 1477-1483.
 15. ADKINS RB, MAPLES MD, HAINSWORTH JD. Primary malignant mediastinal tumors. Ann Thorac Surg 1984; 38 (6): 648-659.
 16. SANDHAUS L, STROM RL, MUKAI K. Primary embryonal-choriocarcinoma of the mediastinum in a woman. A case report with immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 1981; 75: 573-578.
 17. LEMARIÉ E, DIOT P, DROZ J-P, RUFFIÉ P. Tumeurs médiastinales d'origine embryonnaire. Encycl Méd Chir 1993; Pneumologie, 6-047-D-40, Cancérologie, 60-6-710-A-10.
 18. COHEN AJ, THOMPSON L, EDWARDS FH, BELLAMY RF. Primary cysts and tumors of the mediastinum. Ann Thorac Surg 1991; 51: 378-386.
 19. NICHOLS CR, SAXMAN S, WILLIAMS SD, LOEHRER PJ, MILLER ME, WRIGHT C, EINHORN LH. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. A modern single institution experience. Cancer 1990; 65: 1641-1646.
 20. LOEHRER PJ, JOHNSON D, ELSON P, EINHORN LH, TRUMP D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an eastern cooperative oncology group trial. J Clin Oncol 1995; 13 (2): 470-476.
 21. CULINE S, THEODORE C, BEKRADDA M, FARHAT F, TERRIER MJTL, DROZ JP. Experience with bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) and alternating cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin (CISCA (II)) / vinblastine, bleomycin (VB (IV)) regimens of chemotherapy in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors. Am J Clin Oncol 1997; 20 (2): 184-188.