

Timoma canino associado à miastenia gravis

Canine Thymoma Associated to Myasthenia Gravis

Rodrigo dos Santos Horta¹, Mariana da Silva Figueiredo², Maria Beatriz Fraga Costa¹,
Mariana de Pádua Costa², Lucas Vogas e Silva³, Aline de Biasi Bassani Gonçalves² & Geovanni Dantas Cassali²

ABSTRACT

Background: Thymomas are epithelial neoplasms of the thymus, although lymphocyte infiltration is common. Histological features are not sufficient to define its biological behaviour, which is dependent of clinical criteria of invasiveness and resectability. Myasthenia gravis may happen as a paraneoplastic syndrome in up to 47% of canine thymomas. This article aims at reporting a case of thymoma associated with myasthenia gravis in a dog, emphasizing the morphological, phenotypical and therapeutical aspects.

Case: A 7-year-old, male Labrador, was presented with a history of acute dyspnea and exercise intolerance. The physical examination revealed a “red-brick” mucousa, tachycardia and cardiac and pulmonar hypofonese. Chest radiographs revealed an area of increased radiopacity in the cranial mediastinum without a plane of separation to the heart. The ecdodoplercardiogram exam identified a poorly delimited mass adjacent to the base of the heart, measuring 9.5x6.8cm. Computed tomography demonstrated it as an expansive neofomation (9.5x6.5x7.8cm). Mass was removed through intercostal thoracotomy and the removed tissue was submitted to histopathology with a diagnosis compatible with type AB thymoma (mixed). Immunohistochemistry was positive for AE1/AE3 citokeratin in 90% of epithelial cells, confirming tumour origin. Tumour infiltrating lymphocytes were positive for CD79a (70%) and CD3 (20%). The proliferation index (Ki-67 imunolabeling) was 60%. About 45 days after surgery the patient was presented with generalized muscle weakness and regurgitation, with confirmed megaesophagus on chest X-ray. Treatment with pyridostigmine was initiated because of suspected myasthenia gravis, and complete remission of the neurological signs occurred within a month. A chemotherapeutic protocol with carboplatin was then instituted. After four sessions, a new thoracic radiograph revealed tumour recurrence in the cranial mediastinum. Therefore, metronomic chemotherapy was started sequentially with oral chlorambucil and firocoxib. Patient remained well for nine months when regurgitation and muscle weakness re-initiated, even with pyridostigmine treatment. New chest X-ray demonstrated increased tumour mass and the owner decided for euthanasia, resulting in a survival time of 368 days.

Discussion: The prognosis of the thymoma depends on the histological type, clinical staging and presence of paraneoplastic syndromes. Due to the heterogeneity of the cases, there are not enough studies available to compare the animals submitted to different therapeutic modalities. In humans, when possible, and in the absence of metastases, complete surgical resection is the standard treatment followed by chemotherapy and/or adjuvant radiotherapy. In dogs, surgical resection of thymomas should be considered, despite the invasiveness detected in imaging studies. The presence of paraneoplastic syndromes, such as myasthenia gravis, are commonly associated with worse prognosis, however, as evidenced in this case, pyridostigmine was useful in maintaining the neuromuscular function and patient’s quality of life, along with surgery and adjuvant chemotherapy, which probably contributed to the increase of the expectation of life. Further studies are necessary to evaluate the efficacy of adjuvant chemotherapy in maximum tolerated and metronomic dosage, for thymic neoplasms in dogs.

Keywords: thymus, neoplasia, paraneoplastic syndrome, carboplatin, cyclophosphamide.

Descritores: timo, neoplasia, síndrome paraneoplásica, carbopaltina, ciclofosfamida.

INTRODUÇÃO

O timo é um órgão de controle do sistema imune que, no cão, apresenta-se ventral ao mediastino, na extensão do esterno, cranialmente ao coração [13]. Histologicamente é constituído por uma cápsula fina e túbulos epiteliais que se organizam em lóbulos tímicos, formando o córtex e a medula. O córtex é rico em linfócitos T e tem poucas células epiteliais, enquanto na medula existem poucos linfócitos e predomínio de células epiteliais [23]. Existem ainda células neuroendócrinas, ou células de Kulchitsky, capazes de secretarem serotonina e histamina [14]. Dessa forma, os tumores do timo compreendem neoplasias que supostamente surgem ou se diferenciam a partir de constituintes celulares tímicos e incluem: timomas, de origem epitelial, linfomas e tumores neuroendócrinos (carcinóides) [14,19,21,26]. A maturação dos linfócitos ocorre à medida que estes migram do córtex para a medula [24], sendo comum a infiltração de linfócitos, nos timomas, o que pode favorecer um diagnóstico incorreto de linfoma mediastinal ou tímico [19], mas que encontra-se, na verdade, relacionado ao prognóstico dos timomas, com redução da mortalidade em 35%, para cada aumento em 10% na concentração de linfócitos, em cães e gatos [27].

A miastenia gravis pode ocorrer como uma síndrome paraneoplásica associada ao timoma, raramente em gatos, mas em até 47% dos cães, devido à produção ectópica de anticorpos, que destroem os receptores nicotínicos de acetilcolina, determinando fraqueza muscular e astenia esofágica/megaesôfago [2,25,27].

Este artigo teve como objetivo relatar um caso de timoma associado à miastenia gravis, em um cão, com ênfase nos aspectos morfológicos, imunofenotípicos e na conduta terapêutica.

CASO

Um Labrador macho, com sete anos de idade foi atendido com histórico agudo de dispnéia e intolerância ao exercício. O exame físico revelou coloração “vermelho-tijolo” nas mucosas, taquicardia, hipofonese cardíaca e pulmonar. O hemograma revelou leucocitose neutrofílica leve, sem desvio (19300 leucócitos totais/ μ L, 0 bastonetes e 17563 neutrófilos segmentados), enquanto a bioquímica sérica apresentou valores aumentados de alanina transferase (108 UI/L), fosfatase alcalina (272 UI/L), fósforo (7,8 UI/L) e creatina fosfoquinase (474UI/L) e diminuição do cálcio total (6,9 mg/dL). A radiografia torácica revelou um padrão in-

tersticial estruturado, com aumento da radiopacidade no mediastino cranial sem plano de separação do coração. A ultrassonografia abdominal não apresentou nenhuma alteração e ecodopplercardiograma permitiu a identificação de uma massa adjacente à base do coração, mal delimitada, medindo 9,5 x 6,8 cm. A tomografia computadorizada foi realizada e demonstrou a massa como uma extensa neoformação expansiva (9,5x6,5x7,8cm) com densidade de tecidos moles, contornos irregulares e parcialmente definidos no mediastino cranial. Apresentava uma característica isodensa, mas com captação heterogênea do contraste (Optiray® 320 mg/mL)¹, que revelou áreas hipodensas (Figura 1). A massa apresentou contato íntimo com a porção cranial do coração e com alguns vasos do mediastino cranial, principalmente com a veia cava cranial, que foi deslocada para a direita. A aspiração com agulha fina para citologia demonstrou resultados inconclusivos.

A cirurgia foi realizada através de toracotomia pelo quarto espaço intercostal. A massa foi visualizada imediatamente abaixo da incisão, extensa, de coloração escura, adjacente e cranial ao coração, com moderada aderência à região mediastinal, mas sem aderência ao pericárdio. Foi realizada divulsão roma cuidadosa, com sangramento local moderado e após exérese cirúrgica da massa em sua totalidade, foi colocado dreno torácico tubular, que permaneceu por quatro dias. O fechamento da toracotomia foi realizado com nylon 0 em pontos separados envolvendo as costelas adjacentes à incisão. A musculatura foi aproximada com poliglecaprone 0 em sutura contínua, redução de espaço-morto simples contínuo com poliglecaprone 2-0 e dermorrafia em padrão simples separado com nylon 2-0.

O paciente foi mantido internado, com a prescrição de meloxicam (Maxicam®)² [0,1 mg/kg q 24 h], cloridrato de tramadol (Cronidor®)³ [4 mg/kg q 8 h] e dipirona monoidratada (Novalgina®)⁴ [25 mg/kg q 8 h]. Aproximadamente 200 mL de secreção serosanguinolenta foi drenada nas primeiras 12 h da cirurgia, com redução gradual ao longo do período pós-operatório.

O tecido removido foi submetido à histopatologia e imuno-histoquímica (Figura 2). Observou-se neoplasia formada por densa proliferação de células epiteliais redondas a ovais, dispostas em trabéculas, com acentuado pleomorfismo, núcleos vesiculares com coloração pálida, cromatina frouxa, nucléolos proeminentes, citoplasma moderado e claro, além de moderado infiltrado de células redondas (linfócitos),

predominantemente pequenos e heterogêneos. Foi observado discreto eixo de tecido conjuntivo entre as células, elevada vascularização, além de áreas de hemorragia e uma extensa área de necrose. Foram contabilizadas oito mitoses em 10 campos de maior aumento (40x). O diagnóstico foi compatível com timoma do tipo AB (misto) [26].

A imuno-histoquímica foi realizada utilizando os marcadores de Citoqueratina (AE1/AE3), para confirmar a presença de células epiteliais, CD79a e CD3 para caracterizar os linfócitos presentes e Ki-67 para determinação do índice de proliferação celular, conforme demonstrado na Tabela 1. Foi observada imunomarcagem citoplasmática em aproximadamente 90% das células epiteliais neoplásicas para citoqueratina AE1/AE3, imunomarcagem nuclear em aproximadamente 20% dos linfócitos para CD3 (linfócitos T) e 70% para CD79a (linfócitos B), enquanto aproximadamente 10% não apresentaram imunomarcagem (possivelmente origem NK). A fração de crescimento celular estimada pelo Ki-67 foi de 60%.

O paciente iniciou com quadro de regurgitação, cinco dias após a cirurgia, e a radiografia torácica revelou megaeosôfago (Figura 3), entretanto, observou-se remissão com a manutenção do anti-inflamatório não esteroide (meloxicam). Cerca de 45 dias após a cirurgia, o quadro se repetiu, juntamente com fraqueza muscular generalizada. O hemograma completo e a bioquímica sérica não demonstraram alterações e a sorologia para neosporose, toxoplasmose e erliquiose foi negativa. A radiografia de membro torácico revelou osteoartrite e a radiografia torácica evidenciou novamente megaeosôfago, embora sem sinal da neoplasia. Repetiu-se o exame ultrassonográfico abdominal, sem alterações, e iniciou-se tratamento com brometo de piridostigmina (Mestinon[®])⁵, na dose de 1 mg/kg, a cada 12 h, devido a suspeita de miastenia gravis, resultando em remissão completa dos sinais neurológicos dentro de um mês, com desaparecimento das alterações no exame radiográfico do tórax. A quimioterapia com carboplatina (Fauldcardo[®])⁶ foi iniciada, em uma dosagem intravenosa de 250 mg/m², a cada 21 dias. Após quatro sessões, uma nova radiografia torácica revelou a recorrência tumoral no mediastino cranial, e a quimioterapia metronômica foi iniciada, sequencialmente, com clorambucila oral (Leukeran[®])⁷ [4 mg/m² a cada 24 h] e firocoxib (Previcox[®])⁸ [5 mg/kg a cada 24 h], com acompanhamento mensal, incluindo

hemograma, bioquímica renal e hepática. O paciente permaneceu sem sinais clínicos durante nove meses quando começou a apresentar regurgitação e fraqueza muscular. A radiografia torácica demonstrou aumento da massa tumoral e o proprietário decidiu pela eutanásia, resultando em um tempo de sobrevivência de 368 dias, desde a cirurgia. A necropsia não foi autorizada.

DISCUSSÃO

A detecção de uma massa mediastinal cranial em um cão da raça Labrador, com sete anos de idade, apresentando sinais clínicos súbitos de dispnéia e intolerância ao exercício, permite a suspeita de doença neoplásica, uma vez que no estudo de Day [8], aproximadamente 85% dos casos de doença tímica foram associados a neoplasias. O exame físico pode revelar ainda, hipofonese dos sons cardíacos e dos sons pulmonares na região do mediastino cranial [27], conforme evidenciado neste caso. Edema de cabeça, pescoço e membros torácicos, e dilatação das veias jugulares, podem ocorrer pela compressão da veia cava cranial e aumento da pressão no tórax [6,11], respectivamente, mas não ocorreram nesse paciente.

Os timomas correspondem à segunda neoplasia mais freqüente no mediastino cranial de cães e gatos, em sequência ao linfoma, entretanto permanecem incomuns, com número limitado de relatos na literatura [23]. Entretanto, literaturas mais antigas devem ser vistas de forma crítica, pois classificavam timomas junto às neoplasias linfóides envolvendo o timo [19]. Day [8] relata a ocorrência de timomas em 50% (18/30) e linfomas em 33% (12/36) dos casos de doença tímica, sendo mais freqüente que os linfomas, em cães.

Os diagnósticos diferenciais para massas mediastinais em cães e gatos incluem, além das neoplasias tímicas e dos linfomas, tumores ectópicos da tireóide, raros sarcomas, neoplasias metastáticas, mas também cistos branquiais e doenças hiperplásicas do timo. Tumores que se estendem das costelas ou do esterno para o mediastino algumas vezes podem se assemelhar às massas de origem mediastinal [8,23].

Embora o timo seja mais ativo no indivíduo mais jovem com menos de seis meses de idade, o timoma é mais comumente diagnosticado em cães e gatos de idade avançada, conforme observado neste caso, embora, a maior incidência seja com 9-10 anos [8,19]. A maioria dos estudos mostra que não há predileção por sexo ou raça, no entanto, cães de médio a

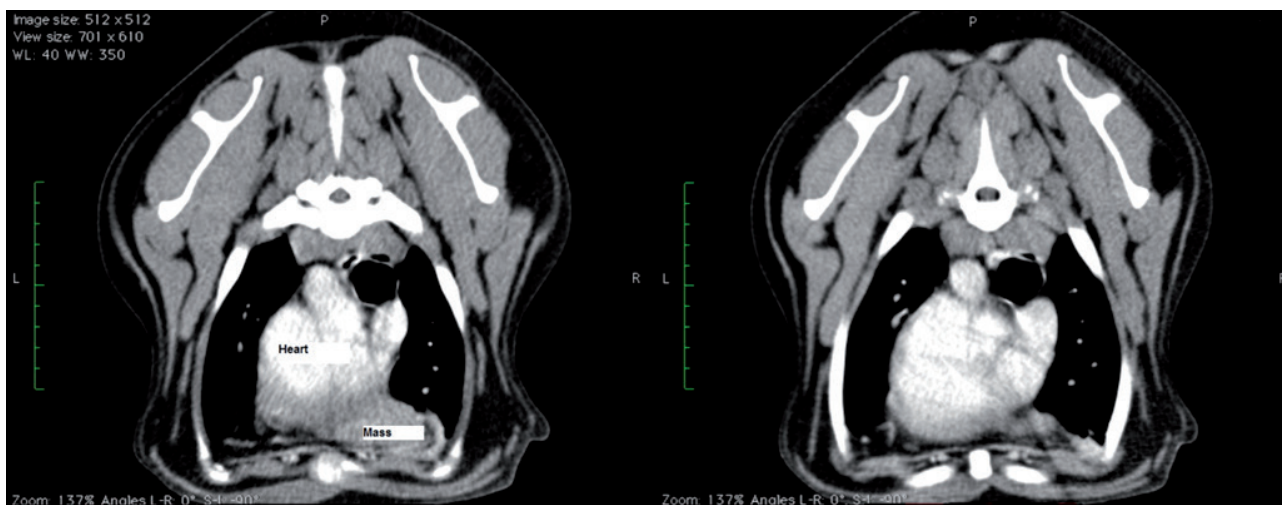


Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax de cão da raça Labrador, exibindo extensa neoformação expansiva (9,5x6,5x7,8cm) com densidade de tecidos moles, contornos irregulares e parcialmente definidos no mediastino cranial, isodensa, mas com captação heterogênea do contraste, com revelação de áreas hipodensas.

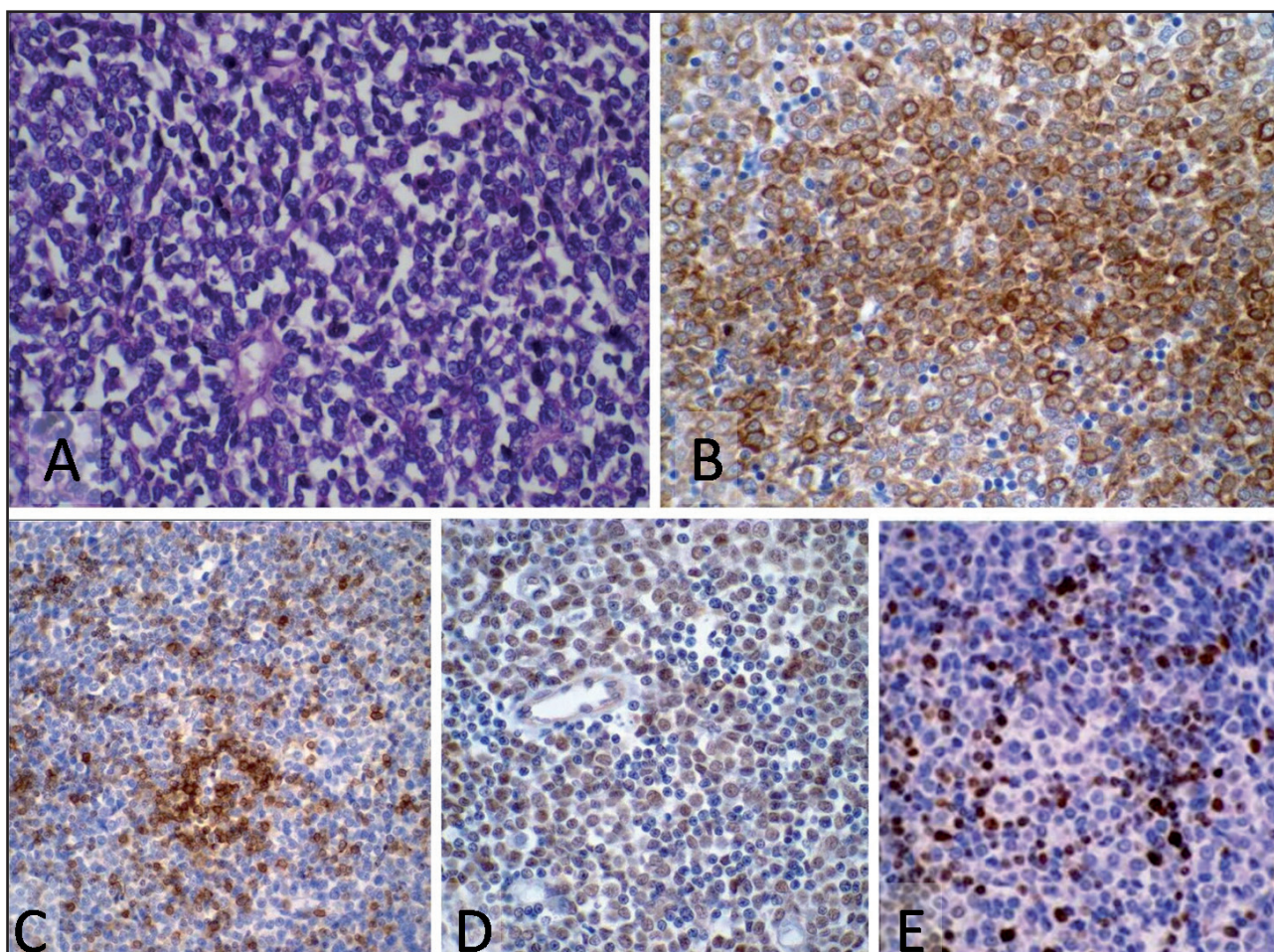


Figura 2. Timoma misto em cão da raça Labrador. A- Neoplasia formada por densa proliferação de células epiteliais redondas a ovais, dispostas em trabéculas, com acentuado pleomorfismo, núcleos vesiculares com coloração pálida, cromatina frouxa, nucléolos proeminentes, citoplasma moderado e claro, além de moderado infiltrado de células redondas (linfócitos), predominantemente pequenos e heterogêneos [HE, 60x]. B- Imuno-histoquímica citoqueratina AE1/AE3 com imunomarcção membranária de células epiteliais. C- Imuno-histoquímica CD3 com imunomarcção nuclear de linfócitos T, correspondendo a aproximadamente 20% dos linfócitos D- Imuno-histoquímica CD79a com imunomarcção nuclear de linfócitos B, correspondendo a aproximadamente 70% dos linfócitos. E- Imuno-histoquímica Ki-67, com imunomarcção nuclear em aproximadamente 60% das células tumorais.

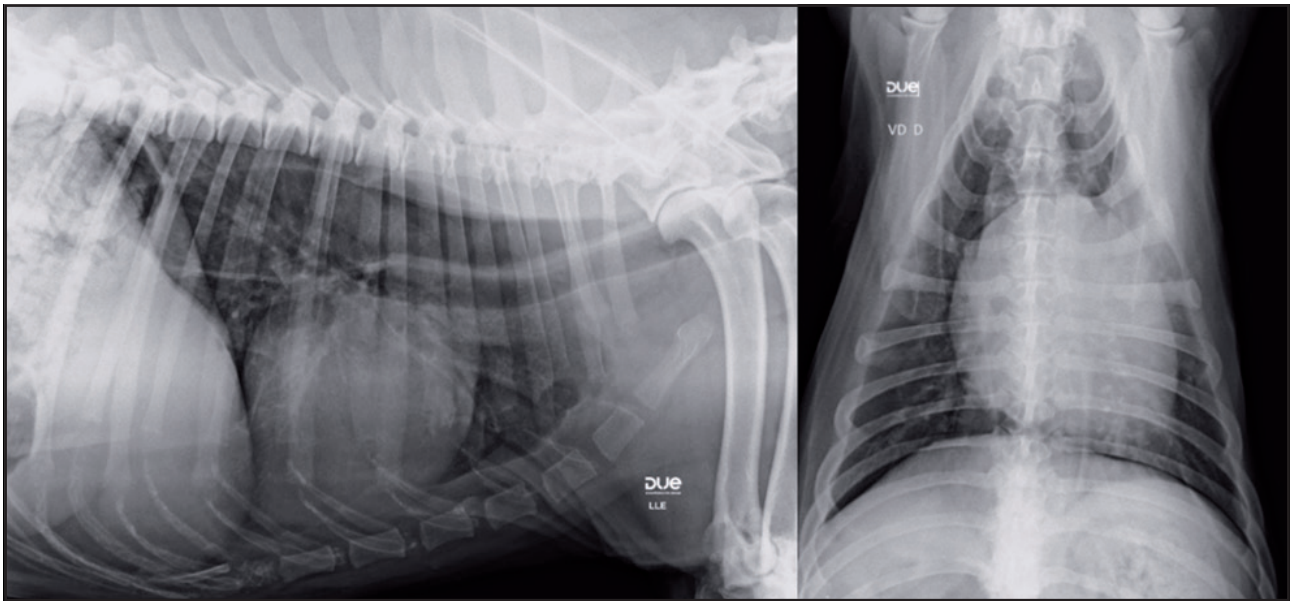


Figura 3. Radiografia torácica lateral esquerda (LLE) e ventro-dorsal (VD), sem sinal de doença neoplásica, embora com padrão intersticial não estruturado e evidência, do esôfago, dorsal à traquéia, na projeção lateral esquerda.

Tabela 1. Anticorpos primários, diluição, recuperação antigênica e período de incubação, na reação imuno-histoquímica do timoma canino apresentando resultados positivos para AE1/AE3 citoqueratinas em 90% das células epiteliais, linfócitos positivos para CD3 e CD79a (70%) e índice de proliferação celular em 60%.

Anticorpo (clone)	Fonte	Diluição	Recuperação antigênica	Incubação	Avaliação
CD3	CL Davis	1:300			Semi-quantitativa
CD79a	PBS	1:500	Citrato (pH = 6,0) em calor pressurizado	18 horas	Semi-quantitativa
Citoqueratina (AE1/AE3)	Dako	1:100	(125°C/3min)		Semi-quantitativa
KI-67 (MIB-1)	Dako	1:800			500 células neoplásicas

Quadro 1. Classificação dos Tumores epiteliais do timo segundo a Organização Mundial de Saúde*.

Timomas	Carcinomas Tímicos (Tipo C) - (excluindo tumores neuroendócrinos do timo)
Tipo A - Timoma medular	Carcinoma de células escamosas
Tipo AB - Timoma misto	Carcinoma basalóide
Tipo B1 - Timoma de predomínio cortical, rico em linfócitos	Carcinoma mucoepidermóide
Tipo B2 - Timoma cortical	Carcinoma tipo linfoepitelioma
Tipo B3 - Carcinoma tímico bem diferenciado, epitelial, atípico	Carcinossarcoma
Timoma micronodular	Carcinoma de células claras
Timoma metaplásico bifásico	Adenocarcinoma
Timoma microscópico	Adenocarcinoma papilar
Timoma esclerosante	Carcinoma tímico indiferenciado
Lipofibroadenoma	Tumor tímico epitelial combinado
	Carcinoma com translocação t

*Adaptado de W. Travis et al. [26].

Quadro 2. Estadiamento TNM dos tumores do timo. Classificação de malignidade de tumores epiteliais tímicos*.

Tumor Primário (T)			
TX	Tumor primário não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor completamente encapsulado		
T2	O tumor invade o tecido conjuntivo pericapsular		
T3	Tumor invade estrutura vizinhas, como pericárdio, pleura mediastinal, parede torácica, grandes vasos e pulmão		
T4	Tumor com disseminação pleural ou pericárdica		
Nódulos Linfáticos Regionais (NLR)			
NR	Linfonodo regional não pode ser avaliado		
N0	Ausência de metástases em linfonodo regional		
N1	Metástase em linfonodos mediastinais anteriores		
N2	Metástase em outros linfonodos intratorácicos, excluindo linfonodos mediastinais anteriores		
N3	Metástase em linfonodos escaleno e/ou supraclavicular		
Metástases a distância (M)			
MX	Metástase a distância não pode ser avaliada		
M0	Ausência de metástases a distância		
M1	Metástases a distância		
Estádio	Agrupamento		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,1	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N2,3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Adaptado de W. Travis et al. [26].

Quadro 3. Sistema de estadiamento dos tumores do timo. Dividido em quatro estágios, baseado nas características e processos de invasão do tumor*.

Estágio	Características
I	Ausência de invasão da cápsula (microscopia)
II	Invasão local (cápsula, gordura mediastínica, e/ou pleura mediastínica)
III	Invasão dos órgãos vizinhos
IVa	Disseminação pleural e/ou pericárdica
IVb	Disseminação por via linfática ou hematogênea

*Adaptado de A. Masaoka et al. [17].

grande porte parecem estar sobre-representados [11] e, um estudo observou maior ocorrência nas raças Pastor Alemão e Labrador [8].

A radiografia torácica é o exame complementar de escolha inicial para a avaliação do tórax de pacientes com sinais de dispnéia e intolerância ao exercício, ou alterações à auscultação pulmonar [1]. Massas mediastinais podem ser visibilizadas, com tamanho variável, podendo haver ainda deslocamento da traquéia e coração, conforme observados nesse caso, e efusão pleural, não evidenciada [11]. A proximidade da massa do coração impossibilitou uma delimitação precisa pelos exames de radiografia, ultrassonografia e ecodopplercardiograma, optando-se pela tomografia computadorizada, sob anestesia geral, acompanhada de punção aspirativa por agulha fina guiada, conforme recomendado pela literatura [11,20]. O resultado inconclusivo da citologia aumentou a suspeita de timoma, considerando o aspecto esfoliativo do linfoma, que favorece o diagnóstico citológico, optando-se, portanto, pela ressecção cirúrgica da massa.

A abordagem cirúrgica para a timentomia depende principalmente do tamanho da massa, podendo ser realizada via toracotomia intercostal, conforme realizado neste caso, mas também via esternotomia ou videotoracosopia [11,23].

Após a ressecção cirúrgica, o material foi enviado para exame histopatológico, considerado o método definitivo para o diagnóstico dessa neoplasia [20]. A identificação de células epiteliais neoplásicas intercaladas por quantidades variáveis de pequenos linfócitos maduros na histopatologia [20] e a confirmação das células epiteliais pela reação imuno-histoquímica para citoqueratina AE1/AE3, e da população mista de linfócitos, predominantemente de origem B (CD79a), permitiu o diagnóstico da neoplasia [5,15].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) atualizou a classificação dos tumores do timo em 1999 e essa classificação se baseou na avaliação histológica do

componente neoplásico epitelial e quantidade relativa do componente linfocítico não neoplásico, sendo a sua aplicação consensual [18]. Em sua nova revisão em 2004, grande parte foi seguida da classificação anterior. Manteve-se o consenso, classificando os tipos histológicos dos timomas por letras e algumas entidades recentemente reconhecidas foram adicionadas, juntamente com critérios de diagnóstico atualizados (Quadro 1) [26].

Os tipos AB e B2 são os mais comuns e o tipo A é o mais raro. O prognóstico tende a piorar com a letra, sendo o tipo A o de melhor e o C de pior prognóstico. Ainda assim, para a maioria dos tipos de timoma, o estadiamento clínico é o melhor indicador do prognóstico, em seres humanos [18].

As características histológicas não são suficientes para a caracterização da malignidade do timoma e todos são considerados potencialmente malignos [9], embora esse comportamento seja atribuído baseando-se em critérios clínicos de invasividade e ressecabilidade [23]. Os timomas benignos são aqueles não-invasivos, bem encapsulados e ressecáveis, enquanto os timomas malignos são capazes de invadir estruturas adjacentes resultando em maior possibilidade de hemorragia intra-operatória e elevada morbidade pós-operatória. Na Medicina Veterinária, aproximadamente 70% dos timomas são ressecáveis, entretanto, o tamanho da neoplasia na radiografia e/ou ultrassonografia transmite pouca informação sobre a viabilidade da ressecção completa, que, muitas vezes, só pode ser verificada no momento da cirurgia [11].

Apesar da realização de exames de imagem previamente à cirurgia, o estadiamento do timoma canino depende muitas vezes, também, da realização de um cirurgia exploratória e subsequente avaliação histopatológica, uma vez que é necessária a obtenção de informações sobre a invasão da cápsula tumoral ou tecidos adjacentes e a presença de metástase, embora sua ocorrência seja rara [11]. Para estadiamento dos tumores tímicos podem ser utilizados vários sistemas.

No sistema TNM, segundo Travis [26] (Quadro 2), em que o paciente seria considerado T2NXM0 e, portanto no estágio II, da mesma forma no sistema de Masaoka [17] (Quadro 3).

O prognóstico do timoma é dependente do tipo histológico, estadiamento clínico e presença de síndromes paraneoplásicas [23, 27]. Estudos feitos por Okumura [18] em 273 pacientes (humanos) demonstraram, por análise multivariada, que o sistema de estadiamento de Masaoka e o sistema de classificação histológica da OMS [17, 26] foram fatores prognósticos significativos. Nos pacientes humanos com tumores classificados histologicamente como tipo A, AB, B1, B2 e B3, as proporções respectivas de tumor invasivo foram 11,1%, 41,6%, 47,3%, 69,1% e 84,6% e as respectivas taxas de sobrevida em 20 anos foram 100%, 87%, 91%, 59% e 36%. De acordo com o sistema de estadiamento de Masaoka [17], as taxas de sobrevida de 20 anos foram de 89%, 91%, 49%, 0% e 0% em pacientes com doença nos estágios I, II, III, IVa e IVb, respectivamente.

Síndromes paraneoplásicas são freqüentes em neoplasias tímicas, e incluem, além da miastenia gravis, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, hipercalcemia, linfocitose T, anemia e polimiosite, podendo ocorrer na apresentação inicial ou no curso da doença, inclusive após o tratamento cirúrgico [3,6,8,27], conforme observado neste caso, que desenvolveu sinais clínicos de miastenia gravis, após a cirurgia. O tratamento dessa condição consiste na administração de anticolinesterásicos de ação prolongada, sendo a piridostigmina o fármaco mais utilizado, para alívio sintomático e retorno da força muscular. Pode ser necessário também o uso de imunossuppressores, como os glicocorticóides, mas não foram necessários no caso relatado [10]. O prognóstico é considerado favorável nos pacientes em que a ressecção cirúrgica é possível e que se encontram livres de síndromes paraneoplásicas e suas complicações, com taxas de sobrevida em um ano em torno de 83%. Entretanto, em indivíduos com síndromes paraneoplásicas ou com tumor não ressecável o prognóstico é considerado desfavorável [11]. Um estudo sobre 25 casos de miastenia gravis adquirida canina apresentou uma taxa de mortalidade de aproximadamente 60% em um ano, onde todas as mortes decorreram de complicações respiratórias graves associadas à doença; 12 desses cães (48%) morreram ou foram submetidos a eutanásia dentro de duas semanas após a hospitalização devido

a pneumonia aspirativa [10]. A idade do paciente e a taxa de proliferação tumoral não apresentam impacto no prognóstico [27].

O paciente apresentou recuperação completa do quadro neurológico com a instituição da piridostigmina. Entretanto, considerando a síndrome paraneoplásica como um sinalizador da própria neoplasia, optou-se pela instituição da quimioterapia. Apesar da identificação de apenas oito figuras mitóticas em 10 campos de maior aumento, a fração de crescimento, estimada pela imunoreatividade ao Ki-67, foi elevada, inferindo maior probabilidade de resposta à quimioterapia adjuvante com dose máxima tolerada [7,16], embora parte da imunomarcagem possa ter ocorrido em linfócitos, sendo difícil diferenciá-los das células epiteliais, neoplásicas. Apesar da ausência de evidências da quimioterapia adjuvante nos timomas caninos, a carboplatina foi iniciada de forma empírica, baseando-se no uso da cisplatina, da mesma categoria (alquilantes – derivados platinados), em timomas de maior agressividade, em seres humanos [4]. A quimioterapia metronômica foi instituída, de forma paliativa, na sequência, considerando a identificação da massa tumoral, pela radiografia, na última sessão de carboplatina, a indisponibilidade da radioterapia e a resistência do proprietário à realização de nova cirurgia. O firocoxib foi instituído, como alternativa aos anti-inflamatórios esteroidais, devido ao histórico de osteoartrite.

Ainda não existem estudos suficientes disponíveis para a comparação entre os animais submetidos a diferentes modalidades terapêuticas devido à heterogeneidade dos casos [23]. Em seres humanos, quando de possível execução, e na ausência de metástases, a ressecção cirúrgica completa é o tratamento padrão, seguido por quimioterapia e/ou por radioterapia adjuvante. Contudo, não há necessidade de terapia adjuvante após ressecção cirúrgica completa do tumor nos estágios I e II [12], exceto quando observado durante a operação um timoma com invasão capsular. Pacientes apresentando timoma no estágio III, mesmo ressecáveis, terão melhor perspectiva com tratamentos associados e quimioterapia, conforme realizado neste estudo. No estágio IV, pacientes com metástases pleurais se beneficiam com aumento do intervalo livre de doença ao tratar com quimioterapia e nova cirurgia para a ressecção residual, fazendo uma exploração rigorosa da pleura e do pericárdio, para identificar possíveis metástases [17]. A radioterapia é utilizada quando a lesão for considerada

irressecável mesmo após quimioterapia. Os efeitos da quimioterapia para o tratamento de timomas não foram bem avaliados em pacientes veterinários. Assim como a radioterapia, a quimioterapia com ciclofosfamida, também um agente alquilante, pode ser utilizada, na tentativa de se promover a redução de tumores tidos como não ressecáveis, a fim de viabilizar a exérese cirúrgica [11]. Segundo o estudo retrospectivo conduzido por Zitz [27], que avaliou 11 cães e nove gatos com timomas invasivos e não invasivos tratados apenas por cirurgia, a mediana de sobrevida foi de 790 dias e 1825 dias, respectivamente. As taxas de sobrevida de um e três anos foram de 64% e 42% para cães e 89% e 74% para gatos, respectivamente. Em outro estudo retrospectivo, 17 cães e sete gatos com timoma foram tratados com radioterapia isolada ou como terapia adjuvante, resultando em resposta em 75% dos casos e mediana de sobrevida foi de 248 dias e 720 dias, respectivamente [22].

Nos cães, deve-se considerar a ressecção cirúrgica dos timomas, apesar da invasividade detectada nos exames de imagem. A presença de síndromes

paraneoplásicas, como a miastenia gravis, resulta em pior prognóstico. Entretanto, a piridostigmina pode promover o controle da alteração neuromuscular, e manutenção da qualidade de vida, conforme evidenciado neste caso, em que, a realização da cirurgia, associada à quimioterapia adjuvante e metronômica, pode ter, ainda, contribuído para o aumento da expectativa de vida do paciente. Novos estudos são necessários para se avaliar a eficácia da quimioterapia adjuvante em neoplasias tímicas em cães.

MANUFACTURERS

¹Mallinckrodt Inc. Raleigh, NC, USA.

²Ourofino Pet Saúde Animal. Osasco, SP, Brazil.

³Agener União Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Suzano, SP, Brazil.

⁵Blanver Farmoquímica Ltda. Taboão da Serra, SP, Brazil.

⁶Libbs Farmacêutica Ltda. Embu das Artes, SP, Brazil.

⁷Excella GmbH. Feucht, Germany.

⁸Merial S.A.S. Lyon, France.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Armstrong P. & Wastie M.L. 1992.** *Diagnostic Imaging*. 3rd edn. London: Blackwell Scientific Publications, 480p.
- 2 **Aronsohn M., Schunk K.L., Carpenter J.L. & King N.W. 1984.** Clinical and pathologic features of thymoma in 15 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 184: 1355-1362.
- 3 **Atwater S.W., Powers B.E., Park R.D., Straw R.C. Ogilvie G.K. & Withrow S.J. 1994.** Thymoma in dogs: 23 cases (1980- 1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 205(7): 1007-1013.
- 4 **Baldotto C.S., Siqueira M. & Dutra J. G. 2008.** Avaliação Retrospectiva do Tratamento e Sobrevida dos Pacientes com Neoplasia Maligna do Timo no Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 5(15): 14-17.
- 5 **Bandarra E.P., Sequeira J.L., Moura V.M.B.D. & Ferreira H. 2000.** Timoma em cão: Relato de caso. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 37(5): 400-404.
- 6 **Bellah J.R., Stiff M.E. & Russel R.G. 1983.** Thymoma in the dog: two case reports and review of 20 additional cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 183(3): 306-311.
- 7 **Chabner B.A. & Roberts Jr. T.G. 2005.** Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews/Cancer*. 5: 65-72.
- 8 **Day M.J. 1997.** Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 38: 393-403.
- 9 **Detterbeck F. & Parsons A.M. 2004.** Thymic tumours. *The Annals of Thoracic Surgery*. 77(5): 1860-1869.
- 10 **Dewey C.W., Bailey C.S., Shelton G.D., Kass P.H. & Cardinet III G.H. 1997.** Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 11(2): 50-57.
- 11 **Duncan B., Lascelles X. & White R.N. 2010.** Tumours of the respiratory system and thoracic cavity. In: Dobson J.M., Duncan B. & Lascelles X. (Eds). *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. 3rd edn. Gloucester: BSAVA, pp.265-284.
- 12 **Duwe B.V., Sterman D.H. & Musani A.I. 2005.** Tumors of the mediastinum. *Chest Journal*. 128(4): 2893-2909.
- 13 **Evans H. & De Lahunta A. 2010.** *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th edn. St. Louis: Elsevier Saunders, 872p.
- 14 **Glissom B.S., Movsas B. & Scott W. 2010.** In: Cancer Management. Chapter 4. *Small-cell lung cancer, mesothelioma, and thymoma. Physicians Practice*. 14p.
- 15 **Gonzalez M., Rodriguez A., Pizarro M. & Llorens P. 1997.** Immunohistochemical study of a non-invasive canine thymoma: a case report. *Journal of Veterinary Medicine*. 44: 399-406.

- 16 Gustafson D.L. & Page R.L. 2013. Cancer Chemotherapy. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. (Eds). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Elsevier Saunders, pp.157-179.
- 17 Masaoka A., Monden Y., Nakahara K. & Tanioka D. 1981. Follow-up studies of thymomas with special reference to their clinical stages. *American Cancer Society*. 48(11): 2485-2492.
- 18 Okumura M., Ohta M. & Tateyama H. 2002. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *American Cancer Society*. 94(3): 624-632.
- 19 Parker G.A. & Casey H.W. 1976. Thymomas in Domestic Animals. *Department of Veterinary Pathology, Armed Forces Institute of Pathology USA*. 13: 353-364.
- 20 Rae C.A., Jacobs R.M. & Couto C.G. 1989. A comparison between the cytological and histological characteristics in thirteen canine and feline thymomas. *The Canadian Veterinary Journal*. 30: 497-500.
- 21 Rosai J. & Sobin L.H. 1999. Histological Typing of Tumours of the Thymus. *WHO World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 2nd edn. New York: Springer-Verlag, 65p.
- 22 Smith A.N., Wright J.C., Brawner Jr. W.R., LaRue S.M., Fineman L., Hogge G.S., Kitchell B.E., Hohenhaus A.E., Burk R.L., Dhaliwal R.S. & Duda L.E. 2001. Radiation therapy in the treatment of canine and feline thymomas: a retrospective study (1985-1999). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 37: 489-496.
- 23 Souza C.H.M. 2013. Miscellaneous Tumors: Thymoma. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. (Eds). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Elsevier Saunders, pp.688-691.
- 24 Suster S. & Rosai J. 1990. Histology of the normal thymus. *The American Journal of Surgical Pathology*. 67: 1025-1032.
- 25 Taylor S.M. 2000. Selected disorders of the muscle and the neuromuscular junction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 30(1): 59-75.
- 26 Travis W., Brambilla E., Muller-Hermelink H. & Harris C. 2004. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. *WHO World Health Organization International*. Lion: IARC Press, 344p.
- 27 Zitz J.C., Birchard S.J. & Couto G.C. 2008. Results of excision of thymomas in cats and dogs: 20 cases (1984-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232: 1186-1192.