

Tumor Epitelial Fusocelular com diferenciação Tímica-Símile (SETTLE): Relato de caso em paciente jovem

Fusocellular Epithelial Tumor with Thymic-Simile Differentiation (SETTLE): Case report in young patient

Augusto Haniu Nakahara • Luis Lemos Moras • Matheus Pires Braga • José Victor Maniglia • Luiz Sérgio Raposo

RESUMO

O Tumor Epitelial Fusocelular com diferenciação tímico-símile (SETTLE) é um tumor maligno raro da tireóide, mais presente em pacientes jovens. Apresentamos um caso clínico de uma paciente de 12 anos de idade, atendido no Hospital Universitário do noroeste do estado de São Paulo (Brasil), devido a presença de tumefação cervical de crescimento progressivo. A avaliação inicial por Ultrassonografia e Aspiração por Agulha Fina (PAAF) colocou hipótese de SETTLE. A conduta de Tireoidectomia Total permitiu subsequente confirmação do SETTLE pela análise anatomopatológica e imuno-histoquímica do peça operatória. O paciente mantém seguimento em otorrinolaringologia e oncologia pediátrica com aparente controle total e sem sinais de recidiva de lesão, além do acompanhamento em endocrinologia pediátrica para reposição hormonal pós-cirúrgica.

Palavras-chave: SETTLE; diferenciação tímico-símile, tireóide ;

Abstract

The Fusocellular Epithelial Tumor with thymic-like differentiation (SETTLE) is a rare malignant thyroid tumor, more present in young patients. In this case report we present a 12-year-old patient, attended at the University Hospital in the northwest of the state of São Paulo (Brazil), due to the presence of cervical nodulation with progressive growth. The initial evaluation by Ultrasonography and Fine Needle Aspiration (PAAF) considered the SETTLE hypothesis. The Total Thyroidectomy procedure allowed subsequent confirmation of SETTLE by anatomopathological and immunohistochemical analysis of the surgical product. The patient is followed up with pediatric otorhinolaryngology and oncology teams with apparent total control and no signs of recurrence, in addition to pediatric endocrinology follow-up for post-surgical hormonal replacement.

Keywords: SETTLE, thymic-like differentiation; thyroid;

INTRODUÇÃO

As massas cervicais podem ser divididas por três principais etiologias: congênitas, inflamatórias/infeciosas e neoplásicas. Das etiologias neoplásicas, o Tumor Epitelial Fusocelular com diferenciação Tímica-Símile (SETTLE) configura-se como rara neoplasia da tireóide, acometendo mais frequentemente crianças, adolescentes e adultos jovens¹. Descrito primeiramente em 1991 por Chan e Rosal, reportaram ser um tumor com origem nos remanescentes das bolsas branquiais ou de tecido tímico ectópico intratiroideo, com potencial transformação maligna².

A história clínica geralmente é de uma massa cervical indolor ou pouco dolorosa de crescimento lento e progressivo em topografia tiroideia^{3,4}, cujo diagnóstico diferencial com outros tipos de neoplasias da tireóide é fundamental, visto prognósticos distintos⁵. Uma série de exames diagnósticos e de estadiamento devem ser realizados para planejamento terapêutico, por tratar-se de um tumor maligno com potencial de metastatização, principalmente pulmonar³.

Apesar de não haver um algoritmo terapêutico específico, as opções são cirurgia, quimioterapia e

Augusto Haniu Nakahara
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Brasil

Luis Lemos Moras
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Brasil

Matheus Pires Braga
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Brasil

José Victor Maniglia
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Brasil

Luiz Sérgio Raposo
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Brasil

Correspondência:
Augusto Haniu Nakahara
augusto0410@hotmail.com

Artigo recebido a 31 de Março de 2020. Aceite para publicação a 5 de Maio de 2020.

radioterapia⁵. O seguimento deve ser prolongado, pela possibilidade de metastização tardia, que pode ir de meses a vários anos após o tratamento da lesão inicial⁶.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente sexo feminino, 12 anos, caucasiana, sem comorbidades conhecidas, foi inicialmente atendida no Ambulatório de Otorrinolaringologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) por tumefação cervical anterior, visível e palpável, de crescimento progressivo há 4 meses, sem outros sintomas associados. Ao exame físico, nódulo endurecido de aproximadamente 2,5cm de diâmetro em topografia tiroideia esquerda, móvel a deglutição, ligeiramente doloroso a palpação. Solicitados exames imagem e laboratoriais.

O USG Cervical com Doppler denotava nodulação ecogênica no lobo esquerdo de tireóide (aproximadamente 2,3x1,0x0,6cm), CHAMMAs II e critérios compatíveis TIRADS 5, sem gânglios adjacentes. À punção aspirativa por agulha fina (PAAF) realizada noutro serviço, mas validada pela equipe Patologia-Famerp, obteve-se produto citológico sugestivo de tumor epitelial fusocelular com quadro de diferenciação semelhante ao Timo (SETTLE), com negatividade para Calcitonina

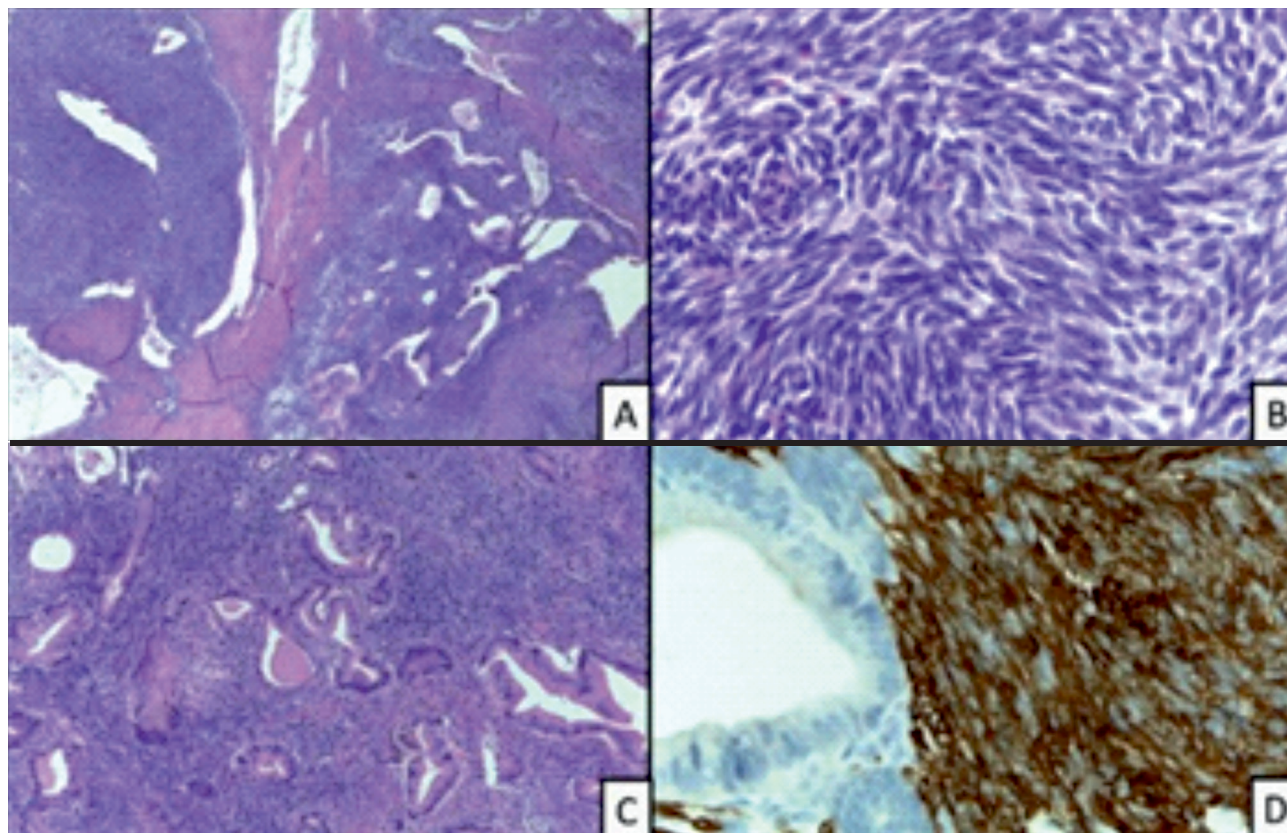
e categoria Bethesda V (suspeito para malignidade). Exames de tomografia de pescoço e tórax não evidenciaram sinais de metástase ganglionar cervico-torácica ou no parênquima pulmonar.

Optado pelo tratamento inicial cirúrgico, realizou-se tireoidectomia total. A cirurgia ocorreu sem intercorrências no intraoperatório e no pós-operatório registou-se um quadro de hipocalcemia transitória, resolvida com acompanhamento na Endocrinologia Pediátrica. A avaliação anatomopatológica com complementação imuno-histoquímica revelou Tumor Epitelial Fusocelular com diferenciação Tímica-Símile (SETTLE) no lobo esquerdo de tireóide, com margens cirúrgicas livres, ausente de invasão angiolinfática, perineural ou extratiroideia. A peça cirúrgica incluía uma única paratiróide, que justificaria o quadro de hipocalcemia transitória pós-operatória, além de três gânglios peritiroideus livres de doença.

Paciente após cirurgia manteve acompanhamento na Oncologia, Endocrinologia e Otorrinolaringologia Pediátricas. Realizou-se pesquisa de corpo total com iodo131, ressonância magnética de pescoço e níveis Tiroglobulina e Anti-Tiroglobulina, sem evidência de recidiva local ou à distância. Realizou-se reposição hormonal per os com bom controle.

FIGURA 1

Os cortes histológicos mostram neoplasias de padrão bifásico (A, HE, 40x), composta por células fusiformes dispostas em fascículos entrecruzados (B, HE, 400x), entremeadas por glândulas túbulo-papilares com células cilíndricas (C, HE, 100x). O componente fusiforme é positivo para queratina de alto peso molecular, revelando a origem epitelial (D, 34βe12, 400x).



DISCUSSÃO

Os tumores de tiróide são tumefações de origem neoplásica na região cervical anterior, classicamente divididos em tumores bem diferenciados ou pouco diferenciados, sendo os tipos histológicos mais frequentes Carcinoma Papilífero, Folicular, Medular e Anaplásico. Porém, outros tipos de lesões neoplásicas mais raras podem surgir no tecido tiroideu, como o Tumor Epitelial Fusocelular com diferenciação Tímica-Símile (SETTLE).

A importância da apresentação deste caso clínico decorre tanto da raridade da doença como da escassez de estudos publicados. Utilizando a base de dados da PubMed com busca de artigos exclusivamente sobre seres humanos em fevereiro de 2020, ao pesquisar-se “*Thyroid spindle epithelial tumor thymus-like*” foram encontrados apenas 42 artigos, enquanto que ao pesquisar-se “SETTLE Thyroid” foram encontrados apenas 56, sendo grande maioria dos artigos comuns em ambas as pesquisas.

Este tipo de tumor já recebeu várias denominações no passado como “tumor de células fusiformes da tiróide com cisto mucoso”, “teratoma maligno”, “timoma tireoidiano na infância” e “tumor tiroideu incomum em criança”³. A denominação SETTLE foi colocada em 1991 por Chan e Rosal ao notarem histologicamente uma conformação lobular com células fusiformes e células com diferenciação epitelial, de provável origem de remanescentes das bolsas branquiais ou de tecido tímico ectópico no interior da glândula tiróide⁶.

Não se conhecem fatores de risco, nem há evidência de relação com deficiência ou superdosagem de iodo, exposição a radiações, fatores genéticos ou familiares, como noutros tipos de tumores tiroideus⁵. Em revisão literária, observou-se maior predomínio no sexo masculino 1.5x maior que no sexo feminino⁴, e maior prevalência em crianças e adolescentes (idade mediana 13 anos⁷), embora já tenham sido apresentados casos numa criança de 2 anos e idoso 70 anos³. Neste relato, a paciente encontra-se no perfil epidemiológico da doença, apresentando início dos sintomas e diagnóstico aos 12 anos.

A manifestação clínica não apresenta sinais patognomônicos. A presença de massa cervical de crescimento lento e progressivo, indolor ou pouco dolorosa, consistência dura e móvel na região cervical anterior (topografia da glândula tiróide) é a primeira apresentação clínica na maioria dos pacientes^{4,8}. Normalmente a lesão acomete o lobo direito da tiróide^{8,9} e varia de 0,5 – 12cm diâmetro⁴, porém já foram descritas massas maiores passíveis de desvio traqueal³. No presente estudo a nodulação cervical apresentava 2 cm.

O diagnóstico diferencial do SETTLE inclui uma série de tumores cervicais, como Carcinoma de Células Fusiformes, Schwannoma, Leiomioma, Fibrosarcoma, Timoma, Teratoma, Melanoma, Carcinoma mostrando

elementos semelhantes ao Timo (CASTLE)^{5,8,9}. Assim, é imprescindível realização de exames complementares para diagnóstico e pesquisa de metástases. O ultrassom cervical normalmente exhibe nodulação hipocóica ou heterogênea de padrão sólido-cístico^{3,5}. O exame de PAAF na maioria dos casos não confirma o diagnóstico final, principalmente por ser facilmente confundido com outras entidades menos raras¹⁰. O resultado definitivo ocorre pela avaliação histológica com apresentação predominantemente de células fusiformes de natureza epitelial compactadas e organizadas em fascículos, túbulos ou papilas, com células secretoras de mucina^{2,3}, bastante semelhante ao timoma⁴. No estudo imuno-histoquímico, o tumor pode apresentar expressão positiva para citoqueratina, vimentina e actina músculo-liso^{4,8}, porém, é tipicamente negativo para tiroglobulina, TTF-1, calcitonina, antígeno carcinoembrionário e S-100^{7,9}.

Sobre o tratamento, não existe até hoje um algoritmo específico formal, sendo as possibilidades terapêuticas cirurgia, quimioterapia e radioterapia⁵. Na revisão da literatura, a cirurgia foi realizada em quase todos os casos descritos, considerando-se padrão ouro^{1,9}. A maioria dos autores preconiza hemitiroidectomia do lobo acometido, porém já foram evidenciados casos em que após ressecção houve recidiva do SETTLE no lobo remanescente, sendo indicado totalização⁸. Assim, ainda há discussão quanto ao tipo cirurgia inicial (hemitiroidectomia ou tiroidectomia total) e se há necessidade de esvaziamento linfonodal profilático. Também sem critérios bem definidos, outro cenário de tratamento é a radioterapia, indicada em tumores localmente avançados não ressecáveis, massas dolorosas ou metástases ósseas, além de possibilidade adjuvante aquando de margens cirúrgicas positivas^{3,8}. Da mesma forma, a quimioterapia conta como indicação casos de redução de massa tumoral, extensão extra-tiroideia e tipicamente casos de metástases a distância^{1,4}. Os fármacos de escolha, dose e tempo de tratamento não estão estandardizados, tendo-se observado eficácia com Cisplatina, Ciclofosfamida e Etoposido^{3,7}.

O prognóstico normalmente é positivo, com sobrevida em 5 anos em torno de 83%⁵. Contudo o seguimento do paciente deve ser prolongado⁷, pela possibilidade de metastização tardia, até 25 anos do tratamento da lesão primária⁸, com média em 10 anos⁴. Os principais locais de metástase são linfonodos e pulmões^{2,3}, seguido de ossos e rins⁵. Dessa forma, alguns autores preconizam consultas de *Follow-up* com exame físico completo, realização de USG-cervical e radiografia ou tomografia de tórax anual⁴.

Em suma, o SETTLE configura-se como tumor da glândula tiróide que apesar da raridade deve ser considerado no diagnóstico diferencial de massas cervicais e de tumores tiroideus na infância e adultos jovens. As manifestações clínicas não exclusivas dificultam a suspeição, sendo a confirmação diagnóstica

através da análise histopatológica com apresentação de componentes fusocelulares e epiteliais, conforme apresentado. O prognóstico variado pode ser positivo se tratado adequadamente, mantendo-se seguimento devido ao potencial de metástases tardias. Mais estudos são necessários para investigar o possível valor prognóstico de marcadores sanguíneos.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comitê de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- 1.Simoni G, Nascimento ML, Silva PC, Linhares RM, et al. Tumor epitelial fusocelular com diferenciação semelhante a timo (SETTLE): relato de caso e revisão da literatura. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2010; 39(3): 76-8. Available from: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/821.pdf>.
- 2.Chan JKC, & Rosal J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: A unifying concept. Hum Pathol. 1991 Apr;22(4):349-67. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90083-2.
- 3.Lee S, Kim YS, Lee JH, Hwang SH, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation of the thyroid in a 70-year-old man. Ann Surg Treat Res. 2018 Jun;94(6):337-341. doi: 10.4174/ astr.2018.94.6.337.
- 4.Ippolito S, Bellevicine C, Arpaia D, Peirce C, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features, differential pathological diagnosis and therapy. Endocrine. 2016 Mar;51(3):402-12. doi: 10.1007/s12020-015-0716-5.
- 5.Matheson CL, Blair GK, & Bush J. Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Differentiation (SETTLE): A Case Report. Fetal Pediatr Pathol. 2019 Oct;38(5):399-405. doi: 10.1080/15513815.2019.1600625.
- 6.Rodrigues TA, Quintela AG, Luz RM, & López D. Carcinoma da tireóide com diferenciação semelhante a timo (CASTLE): relato de caso e revisão da literatura. Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52(3): 550–55. DOI: 10.1590/S0004-27302008000300016.
- 7.Erickson ML, Tapia B, Moreno ER, McKee MA, et al. Early Metastasizing Spindle Epithelial Tumor With Thymus-like Differentiation (SETTLE)

of the Thyroid. *Pediatr Dev Pathol*. 2005 Sep-Oct;8(5):599-606. doi: 10.1007/s10024-005-0011-1.

8.Karaisli S, Hacıyanli M, Hacıyanli S, Tavusbay C, et al. Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation: report of two cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Feb;102(2):e33-e35. doi: 10.1308/ rcsann.2019.0116.

9.Iwasa K, Imai MA, Noguchi M, Tanaka S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid. *Head Neck*. 2002 Sep;24(9):888-93. doi: 10.1002/hed.10111.

10.Baste Subia MN, Digoy P, Hum M, Yu Z, et al.. Cytologic findings of spindle epithelial tumor with thymus-like elements. *Laryngoscope*. 2018 Feb;128(2):E78-E82. doi: 10.1002/lary.27020.