

---

Snežana B. Knežević<sup>1</sup>, Biljana R. Srećković<sup>1</sup>, Jelena A. Vulović<sup>2</sup>

## CISTA TIMUSA KAO DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

**Sažetak: Uvod.** Ciste timusa su retke, benigne, većinom kongenitalne anomalije i predstavljaju 1–3% svih medijastinalnih masa, najčešće u prednjem medijastinumu. Mogu biti kongenitalne ili stečene, u sklopu različitih imunoloških i malignih bolesti. Oko 60% pacijenata sa cistama timusa je asimptomatsko, a ukoliko postoje simptomi nisu specifični već su to kašalj, dispnoja i bol u grudima.

**Prikaz bolesnika.** Pacijent star 48 godina, u martu 2018. godine dolazi na pregled zbog visoke temperature, upornog suvog kašlja i krvi u ispljuvku. Radiografija i kompjuterizovana tomografija pokazale jasno ograničenu promenu desno paratrahealno, promera 64x53 mm, jasnih ivica, bez invazije i kontinuiteta u okolno tkivo. Inicijalna bronhoskopija ukazala na kompresiju traheje, a drugom je eksplorisano sedam limfnih žlezda sa nespecifičnim nalazom kada je dobijeno i pet mililitara žućkastog tečnog sadržaja. U međuvremenu, kod pacijenta prestaju znaci respiratorne infekcije, kašalj i iskašljavanje sukrvice krvi, takođe i dobro se osećao. Video-asistiranom torakoskopskom hirurzijom učinjena je kompletna resekcija promene uz očuvanje timusa. Promena je bila jasno ograničena od okoline, inkapsulirana, tankog zida. Patohistološki nisu nađene maligne ćelije, zid se sastojao od fibroznog cističnog tkiva sa fragmentima timusnog tkiva. Radilo se o benigno, prosto, kongenitalnoj timusnoj cisti.

**Zaključak.** Svakog pacijenta sa sumnjom na cistu timusa uputiti na multidisciplinarni tim sa iskustvom u medijastinalnoj patologiji. Hirurška resekcija kod našeg pacijenta sprovedena je u dijagnostičke i terapijske svrhe.

**Cljučne reči.** Medijastinum, torakoskopska hirurgija, timusna cista.

### THYMIC CYST AS A DIAGNOSTIC CHALLENGE

**Introduction.** Thymic cysts are rare, benign, mostly congenital anomalies and represent 1-3% of all mediastinal masses, most frequently found in the front mediastinum. They can be congenital or acquired, as part of

---

<sup>1</sup> Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija, e-mail: lesta59@yahoo.com

<sup>2</sup> Opšta bolnica Paraćin, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija,

various immunological and malignant diseases. About 60% of patients with thymic cysts are asymptomatic and if symptoms are present, they are not specific, such as cough, dyspnoea and chest pain.

**Case report.** A 48-year-old patient in March 2018 came with a high temperature, persistent dry cough, and blood in the sputum. Radiography and computerized tomography showed a clearly limited change to the right paratracheal, with a diameter of 64 x 53 mm, clear edges, without invasion and continuity on the surrounding tissue. The initial bronchoscopy indicated compression of the trachea, and the other seven lymph nodes were explored with a nonspecific finding, as well as five milliliters of yellowish liquid content were obtained. Meanwhile, the patient's respiratory infections, coughing and expectoration of blood clots were gone and he felt good. Video-assisted thoracoscopic surgery performed a complete resection of the change while preserving the thymus. The change was clearly separated from the environment, encapsulated, with a thin wall. Pathohistological, no malignant cells were found, the wall consisted of fibrocystic tissue with fragments of the thymic tissue. It was a benign, simple, congenital thymic cyst.

**Conclusion.** Each patient with a suspicion of thymic cyst should be referred to a multidisciplinary team with experience in mediastinal pathology. Surgical resection of our patient was conducted for diagnostic and therapeutic purposes.

**Key words.** Mediastinum, thoracoscopic surgery, thymic cyst.

## UVOD

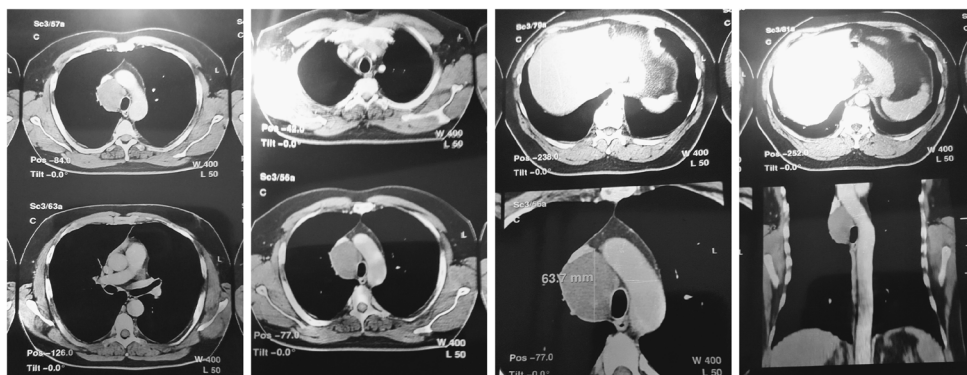
Ciste timusa su retke, benigne, većinom kongenitalne anomalije i predstavljaju 1–3% svih medijastinalnih masa. Obično su asimptomatske promene i nalaze se uglavnom u prednjem medijastinumu<sup>1</sup>. Cistične medijastinalne lezije čine oko 15% svih intratorakalnih masa koje se otkriju radiografskim ispitivanjima. Timusne ciste su relativno neuobičajene lezije koje vidimo u bilo kom uzrastu. Mogu biti kongenitalne, kada se lokalizuju bilo gde duž timofaringealnog duktusa, uključujući i vrat, ili stečene, nastale nakon hemoterapije, torakotomije ili povezane sa tumorima koji razaraju ili pritiskaju timusno tkivo<sup>2</sup>. Ciste imaju prečnik od 2 do 15 cm. Tečnost koju sadrže obično je bistra, ukoliko je mutna to je od prisutnog holesterola ili hemoragije<sup>3</sup>. Nekada je teško razgraničiti ih od solidnih tumora timusa različitim vizualizacionom metodama, pogotovo ukoliko su u pitanju ciste bogate proteinima<sup>4</sup>. Mogu da se pojave nakon sprovedene radio ili hemoterapije Hodgkinovog ili non-Hodgkinovog limfoma, kao i u okviru tih osnovnih bolesti. Centralna šupljina ciste je tada okružena atipičnim limfoidnim tkivom koje sadrži Reed-Sternbergove ćelije<sup>5</sup>. Oko 60% pacijenata sa

cistama timusa je asimptomatsko, ukoliko postoje simptomi nisu specifični već su to kašalj, dispnoja i bol u grudima<sup>1</sup>.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent starosti 48 godina, prethodno odličnog opšteg zdravlja, javio se u martu 2018. godine na pregled zbog visoke temperature do 39° C, malaksalosti, upornog povraćanja, retkih stolica, promuklosti, bola iza grudne kosti i upornog suvog kašlja. Tegobe su počele tokom puta u inostranstvo. Navodi da je povraćani sadržaj bio crn poput taloga kafe. Stolica su takođe bile tamno kolorisane. Objektivnim pregledom normalan disajni šum nad srcem i plućima, simptomi i znaci respiratorne infekcije. Propisani antibiotici, antipiretici i antitusici. Negira u anamnezi epizode sličnih tegoba. Zbog iskašljavanja sukrvica, pacijent je poslat na laboratorijske pretrage i radiografiju pluća. Konsultovani infektolog, hirurg i gastroenterolog. Laboratorijske analize su bile u referentnim vrednostima, osim sedimentacije eritrocita 55 mm/1h, fibrinogen 4,4 g/L, C-reaktivni protein 8,2 mg/L, laktatdehidrogenaza 509 IU/L, alanin aminotransferaza 80 IU/L, aspartat transaminaza 62 IU/L. Radiografija je pokazala jasno ograničeno zasenčenje u medijastinumu desno paratrahealno. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša ukazuje na hipodenznu promenu medijastinuma desno paratrahealno, promera 64x53 mm, koja je najviše odgovarala konglomeratu limfnih žlezda, jasnih ivica, bez invazije i kontinuiteta u okolno tkivo. Takođe su uočene i manje nehomogene konsolidacije parenhima desno parahilarno, kao i u apikalnom segmentu donjeg režnja desnog plućnog krila, obe po tipu zapaljenskih promena.

*Slika 1. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša  
Figure 1. Thoracic computed tomography*



Dve su dijagnostičke bronhoskopije učinjene, inicijalna ukazala na kompresiju traheje desno, ostali nalaz u desnom i levom bronhijalnom stablu bio je uredan. Prilikom druge bronhoskopije transbronhijalnom iglenom aspiracionom biopsijom eksplorisano je sedam limfnih žlezda i patohistološki dobijen nespecifičan nalaz. Tom prilikom je dobijeno i pet mililitara žućkastog tečnog sadržaja koji je u epruveti koagulisao i, uprkos dodavanja formalina, nije histološki mogao da bude obrađen. Bila je indikovana dalja dijagnostika. U međuvremenu, kod pacijenta prestaju znaci respiratorne infekcije, kašalj i iskašljavanje sukrvice i krvi, gastrointestinalne tegobe takođe prestaju i dobro se osećao. Video-asistiranom torakoskopskom hirurgijom (VATS), desnim pristupom kroz toraks, u referentnoj ustanovi, u maju 2018. godine učinjena je kompletna resekcija punkcijom već ispražnjene ciste, uz očuvanje timusa. Makroskopski nalaz nije ukazivao na malignitet, promena je bila jasno ograničena od okoline, inkapsulirana, tankog zida, tako da se operator nije odlučio za ex-tempore biopsiju. Patohistološki nisu nađene maligne ćelije, ispražnjena cista je bila dimenzija 35x25x15 mm, zid se sastojao od fibroznog cističnog tkiva sa fragmentima timusnog tkiva i glatkih mišićnih ćelija, debljine do 5 milimetara, sa unutrašnje strane prekriven pljosnatim jednorodnim skvamoznim i kuboidnim epitelom. Radilo se o benignoj, prostoj, kongenitalnoj timusnoj cisti. Nakon očekivanog postoperativnog toka, bez komplikacija nakon intervencije, pacijent je otpušten na kućno lečenje. Javlja se na redovne kontrolne preglede i dobro se oseća.

## ***DISKUSIJA***

Timus je primarno mesto saturacije T limfocita. Zajedno sa paratireoidnim žlezdama i faringsom, formira se iz trećeg i četvrtog endodermalnog faringealnog špaga u šestoj gestacionoj nedelji<sup>6</sup>. Faringealne invaginacije rastu medijalno i kaudalno formirajući timofaringealne duktuse, ovo tkivo migrira duž njih u gornji i prednji medijastinum, gde se trake spajaju. Limfoidne ćelije iz jetre i koštane srži migriraju u timus i on se diferencira u korteks i medulu. Kora timusa je gusto prožeta limfocitima. Epitelne ćelije su rasute svuda po srži, nakupljene u Hasalova telašca i sadrže sekretorne granule. Ektopično timusno tkivo i lezije mogu se javiti bilo kuda duž timofaringealnog duktusa i normalno timusno tkivo može da se nađe od nivoa tireoidee do nivoa dijafragme<sup>7</sup>. Ukoliko delovi timusnog primordijalnog tkiva zaostanu duž puta migracije formiraće se ektopični vratni timus. On može biti cistično izmenjen (u oko 70% slučajeva) ili formiran kao solidna struktura. Najviše cista se otkriva u prvoj deceniji života kod dečaka i mnogo češće sa leve strane. Četvrtina cista se nalazi sa desne strane, a 7% u srednjoj liniji. Ciste vratnog timusa nalaze se ispred i unutra od sternokleidomastoidnog mišića i polovina njih se širi prema medijastinumu. Usled infekcije i hemoragije rastu i daju simptome kompresije na okolne organe. Prikazani pacijent nije imao kompresivne simptome. Obično se pomeraju pri disanju i šire pri

Valsalva manevru. Dijagnostičke metode izbora su ehosonografija (EHO) i magnetna rezonanca (MR). U dečjem dobu neophodno je sačuvati normalan timus zbog njegove važnosti za ćelijski imunitet<sup>8</sup>.

Kod dece do 10 godina života timus može da naraste kao velika medijastinalna mekotkivna masa, kada je i najveći. Tokom detinjstva i adolescencije masa se smanjuje i prelazi u fibrozno-masnu involutivnu formu. Ta atrofija je znatno brža kod muškaraca nego kod žena i kreće od korteksa ka meduli, posle puberteta se smanji na više od polovine svoje mase<sup>9</sup>.

Ciste timusa mogu biti kongenitalne, kada su obično unicistične, i stečene, multicistične (multilokularne), često povezane sa timomom, timusnim karcinomom, difuznim B krupnoćelijskim limfomom, MALT limfomom, Hodgkin limfomom, tumorom germinativnih ćelija, HIV infekcijom ili limfoidnom hiperplazijom. Retko možemo naći multilokularne ciste koje u sebi sadrže elemente paratireoidnog ili tkiva poreklom iz pljuvačnih žlezda. Multilokularna timusna cista je ponekada povezana s autoimunim bolestima, Sjögrenovim sindromom, reumatoidnim artritismom i Miastenijom gravis<sup>10</sup>. Unilokularne ciste imaju tanak zid sa nekoliko slojeva blago skvamoidnih i timusnim ćelijama u zidu, bez inflamacije, holesterola i hemoragije. Multilokularne ciste mogu imati više slojeva skvamoznog ili mešovitog glandularnog epitela, sa mogućom pseudoepitelijalnom hiperplazijom i delovima timusnog tkiva u zidu<sup>5</sup>. Unutar njih je moguća pojava dobro diferentovanog skvamoznog karcinoma, bazaloidnog karcinoma kao i non-papilarnog adenokarcinoma. Histološki opis sadržaja cista obično odgovara holesterolskim granulomima, prožetim limfocitima, granulacionim tkivom i hemoragijama. Ciste su podeljene tankim fibrozim septama, 50% njih sadrži Hasalova telašca ili neko drugo timusno tkivo, nikada ne nalazimo u sadržaju hrskavicu niti mišićno tkivo<sup>11</sup>.

Teško je razlikovati ciste od solidnih tumora timusa kod nekih pacijenata i preoperativna dijagnostika uglavnom zavisi od radio-imidžing tehnika<sup>12</sup>. Tako je bilo i sa našim pacijentom. CT grudnog koša je najčešće korišćena dijagnostička metoda. CT može da opiše oblik cista, konture, odnos prema okolnom tkivu i izgled prilikom upotrebe kontrasta. Obično su ovalne, glatkih kontura, gustine i denziteta tipičnih za ciste i tankog, neprimetnog zida<sup>13</sup>. U našem slučaju CT nije pomogao u dijagnostici jer je nalaz imponovao kao konglomerat limfnih žlezda. U većini slučajeva teško je postaviti dijagnozu radiološkim pretragama pre hirurškog lečenja, pa hirurzi predlažu da sve simptomatske ciste i one koje pokazuju progresiju u rastu treba da se uklone. Ne postoji još uvek koncenzus oko tretmana asimptomatskih timusnih cista. Rizik od ruptur cista postoji, jer može da dovede do pleuralne efuzije, infekcije ili hemoragije u grudnom košu. Moguća je i maligna alteracija<sup>13</sup>. Timusne ciste u srednjem medijastinumu su ekstremno retke, ukupno tri slučaja su prijavljena do sada, isto je sa timomima, njih je pet slučajeva u literaturi<sup>14</sup>.

Diferencijalno dijagnostički treba misliti na Hodgkinov limfom, cistični limfangiom, seminom, timom itd. Uvećanje timusa može biti posledica hiperplazije, ciste timusa, timolipoma, timusnih neuroendokrinih tumora i timusnih limfoma<sup>5</sup>.

Verovatnoća da se radi o malignom tumoru medijastinuma bazira se primarno na tri faktora: lokalizaciji promene, starosti pacijenta i prisutnim simptomima. Prednji medijastinum sadrži timus, masno tkivo i limfne čvorove. U srednjem medijastinumu, između perikarda i prednjeg zida traheje, nalaze se srce, perikard, ascendentna aorta i luk aorte, brahiocefalične vene, traheja, glavni bronhi, plućne arterije, nervus vagus i limfni čvorovi. Zadnji medijastinum ograničen je napred perikardom i zadnjim zidom traheje, a posteriorno kičmenim stubom i sadrži descendentnu aortu, jednjak, duktus toracikus, vene azigos i hemiazigos, nervus vagus<sup>15</sup>. Iako je dve trećine tumora medijastinuma benigne prirode, u prednjem medijastinumu su češće lokalizovani maligni. Životna dob pacijenta je važan prediktor maligniteta. Limfomi i germinalni tumori se najčešće javljaju između druge i četvrte decenije života. Pacijenti sa nespecifičnim simptomima verovatnije imaju maligni tumor<sup>16</sup>.

Kod sumnje na tumor medijastinuma, prva vizualizaciona metoda je radiografija pluća i srca u posteroanteriorom i profilnom položaju. CT grudnog koša sa kontrastom je metoda izbora. CT pregledom, izuzev morfoloških karakteristika (lokalizacija, veličina, denzitet, ograničenost prema okolnim strukturama), nije uvek moguće diferencirati benigne i maligne promene. Prikaz invazije okolnih struktura je svakako znak malignosti. Laboratorijske analize, uključujući beta HCG, AFP, krvnu sliku i trombocite, su potrebne, procena plućne funkcije takođe. Magnetna rezonanca sa kontrastom može biti od koristi u diferencijalnoj dijagnostici timusnog maligniteta od benignih cista, što isključuje nepotrebnu timoidektomiju. Ukoliko vizualizujemo dobro definisanu tumorsku masu u timusnoj loži, negativne tumor markere i odsustvo limfadenopatije, pacijenta uputiti na multidisciplinarni tim sa iskustvom u medijastinalnoj patologiji da bi se planiralo operativno odstranjenje promene i histopatološka verifikacija<sup>17</sup>.

Hirurška resekcija je metoda izbora za većinu medijastinalnih cista. Video-asistirana torakoskopska hirurgija je savremena metoda sa manje intraoperativnog krvarenja i postoperativnog bola. Vreme operacije je kraće, kao i manji gubitak krvi i kraća hospitalizacija. Za timusne ciste je izvodljiva, bezbedna i minimalno invazivna tehnika. Koristi se uspešno i za biopsije medijastinalnih masa, perihilarnih limfnih čvorova, potvrdu dijagnoza, resekciju različitih medijastinalnih masa, kao i lečenje brojnih medijastinalnih bolesti. Ukoliko intervencija ne može da se realizuje VATS pristupom, radi se klasična torakotomija<sup>18</sup>. Čitava cista treba da se odstrani da bi se izbegao recidiv. Pacijenti se kratko kontrolišu nakon intervencije, tri do šest meseci, kada se prate zarastanje rane i progresija aktivnosti plućnog tkiva, gde ključnu ulogu za kvalitetnu komunikaciju sa pacijentom i njegov povratak redovnim životnim aktivnostima ima lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti<sup>19</sup>. Komplikacije koje mogu

da se jave su iste kao i kod klasičnog torakotomskog pristupa, najčešće pulmološke, poput atelektaze i pneumonije, koje se mogu izbeći agresivnom toaletom pluća, aseptičnim pristupom i tretmanom bola. Infekcije rane nakon VATS pristupa su retke, izuzetak čine inflamirane medijastinalne ciste. Povreda nervus frenikusa je moguća i posledica toga je pareza dijafragme sa dispnejom i atelektazom te strane grudnog koša. Nekada nervus vagus može biti oštećen, kada funkciju preuzima drugi nerv i nastavlja parasimpatičku inervaciju gastrointestinalnog trakta. Recidiv ciste je moguć, ukoliko nije hirurški u celini otklonjena. Morbiditet i mortalitet nakon medijastinalnih cistektomija je ekstremno nizak<sup>20</sup>.

## **ZAKLJUČAK**

Ne postoje specifični markeri za dijagnostiku timusnih cisti. Radiološka dijagnostika je od važnosti za diferenciranje lokalizacije i odnosa promene sa okolnim strukturama, a minimalno invazivna hirurgija postala je zlatni standard za eksploraciju i tretman ovih benignih medijastinalnih lezija.

## **LITERATURA**

1. Takeda S, Miyoshi S, Minami M, Ohta M, Masaoka A, Matsuda H. Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest* 2003; 124: 125–32.
2. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Robbins L, Cotran S. Robbins and Cotran pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA; 2005.
3. Leong ASY. Thymic Cysts. In: Givel JC, Merlini M, Clarke DB, Dusmet M. (eds). *Surgery of the Thymus*. 1990; Springer, Berlin, Heidelberg.
4. Vargas D, Suby-Long T, Restrepo S. Cystic Lesions of the Mediastinum. *Semin Ultrasound CT MR* 2016; 37: 212–22.
5. Gulwani, H. Thymic cyst. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymiccyst.html> (Accessed October 31st, 2018)
6. Ge Q, Zhao Y. Evolution of thymus organogenesis. *Dev Comp Immunol* 2013; 39: 85–90.
7. Goldstein J, Oliva, Honarpisheh H, Rubinstein A. A Tour of the Thymus: A Review of Thymic Lesions With Radiologic and Pathologic Correlation. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66(1): 5–15.
8. Wong T, Lee L, Chan S, Tsang K, Yuen H, Ahuja T. Unusual anterior neck mass visible only during Valsalva's maneuver in a child. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1355–57.
9. Ackman J, Kovacina B, Carter B, Wu C, Sharma A, Shepard A, et al. Sex difference in normal thymic appearance in adults 20–30 years of age. *Radiology* 2013; 268: 245–253.
10. Jennings S, Stuklis G, Chan J, Kearney D. Successful Giant Thymic Cyst Removal: Case Report and Review of the Literature. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 89–92.



11. Fukayama M, Nihei Z, Takizawa T, Koike M, Ikeda T. A case of squamous cell carcinoma of the thymus, probably originating from thymic cyst. *Lung Cancer* 1984; 24: 415–420.
12. Wang X, Chen K, Li X, Li Y, Yang F, Li J, et al. Clinical features, diagnosis and thoracoscopic surgical treatment of thymic cysts. *J Thorac Dis* 2017; 9(12): 5203–5211.
13. Araki T, Sholl M, Gerbaudo H, Hatabu H, Nishino M. Intrathymic cyst: clinical and radiological features in surgically resected cases. *Clin Radiol* 2014; 69: 732–8.
14. Mizutani E, Nakahara K, Miyanaga S, Yoshiya T, Kishida Y, Tamura K. A Thymic Cyst in the Middle Mediastinum: Report of a Case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19: 43–45.
15. Brant WE, Helms CA, et al. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Edition 3. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
16. Duwe V, Sterman H, Musani I. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893–909.
17. National Comprehensive Cancer Network. Thymoma and Thymic Carcinoma (Version 2. 2018). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thymic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf). Accessed November 02, 2018.
18. Guo C, Mei J, Liu C, Deng S, Pu Q, Lin F, Liu L. Video-assisted thoracic surgery compared with posterolateral thoracotomy for mediastinal bronchogenic cysts in adult patients. *J Thorac Dis* 2016; 8(9): 2504–2511.
19. Petrov-Kiurski MĐ, Zubanov VT, Živanović SR. Veštine interpersonalne komunikacije u radu lekara opšte medicine. *Opšta medicina* 2018; 24(1-2):1–15.
20. <https://emedicine.medscape.com/article/426659-treatment> (Accessed November 02, 2018).