

LINFOMA DA TIRÓIDE

JOANA GUIMARÃES, DÍRCEA RODRIGUES, ANA FAGULHA, SÉRGIO ALMEIDA, MARGARIDA BASTOS,
MANUELA CARVALHEIRO

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e, Serviço de Hematologia.
Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

O linfoma da tiróide é uma forma rara de tumor da tiróide. Quase sempre derivam de células B e o tipo mais frequente é o linfoma difuso de grandes células. A maioria dos casos surge num contexto de Tiroidite de Hashimoto. Os doentes apresentam uma massa na tiróide de crescimento rápido com sintomas obstrutivos. O tipo de tratamento depende do subtipo histológico do linfoma e do estágio da doença, mas inclui radioterapia e/ou quimioterapia. O prognóstico é em geral favorável.

Apresenta-se um caso de Linfoma da tiróide e discute-se a clínica, as dificuldades do diagnóstico e tratamento.

SUMMARY

THYROID LYMPHOMA

Thyroid Lymphomas are rare tumors among thyroid neoplasms. Almost all types originate from B cells and the most frequent subtype is a diffuse large cell lymphoma. The majority arise in a background of Hashimoto's thyroiditis and patients present with a thyroid mass, rapidly enlarging and with pressure symptoms. The treatment depends on the histological subtype and stage of the disease but include radiotherapy and/or chemotherapy. The prognosis usually is favorable.

The reported case presents a thyroid lymphoma. We discuss the clinic, diagnosis and treatment.

INTRODUÇÃO

Os linfomas da tiróide são tumores raros e representam cerca de 1-5% dos tumores da tiróide e 1-2,5% dos linfomas¹. Podem ser primários da tiróide ou secundários. Existem vários subtipos histológicos, mas são quase sempre de células B. A associação com Tiroidite de Hashimoto é bem conhecida², e parece resultar da acumulação de mutações que resultam na proliferação clonal. O diagnóstico baseia-se na citologia aspirativa com agulha fina, mas o diagnóstico diferencial com tiroidite linfocítica pode ser difícil, e requer o uso de novas técnicas, como a citometria de fluxo e a biologia molecular³.

A apresentação clínica mais comum deste tipo de tumores é semelhante à do carcinoma anaplásico da tiróide e consiste num crescimento súbito de uma massa cervical, muitas vezes associado a sintomas obstrutivos⁴.

O presente caso diz respeito a uma doente com uma massa cervical de crescimento súbito, associada a dificuldade respiratória que recorreu ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), tendo sido posteriormente internada no Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo em Setembro de 2003.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 66 anos de idade, internada no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo por bócio multinodular volumoso, de crescimento súbito, com dois meses de evolução, associado a tosse, rouquidão e dificuldade respiratória. Referia história de bócio de pequenas dimensões, sem tratamento prévio e sem antecedentes familiares de patologia da tiróide. Ao exame objectivo observou-se um bócio de grandes dimensões, duro, com lobo direito proeminente e no lobo esquerdo junto ao istmo um nódulo de 2 cm. Associava sintomas marcados de compressão com dispneia e estridor inspiratórios.

Laboratorialmente, o hemograma, leucograma, bioquímica, doseamentos de TSH, T3 livre e T4 livre eram normais e os anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase negativos. Ecograficamente, a tiróide tinha dimensões aumentadas, ecotextura heterogénea com múltiplos nódulos, o maior com 2,9 cm no lobo direito, em relação com bócio multinodular mergulhante. Não eram palpáveis, nem visualizadas ecograficamente adenopatias cervicais. Foram realizados radiografia do tórax e ecografia abdominal que eram normais. No cintigrama da tiróide com Te99 visualizava-se uma área de projecção muito aumentada com uma zona fria no terço inferior do lobo esquerdo e

actividade globalmente diminuída à direita. Realizaram-se várias citologias aspirativas em ambos os lobos. O resultado era compatível com tiroidite linfocítica. A tomografia axial computadorizada (TAC) da região cervicomedíastínica revelou uma massa na região laterocervical direita com dimensões 9'4'4 cm hipodensa e que realçava após con-

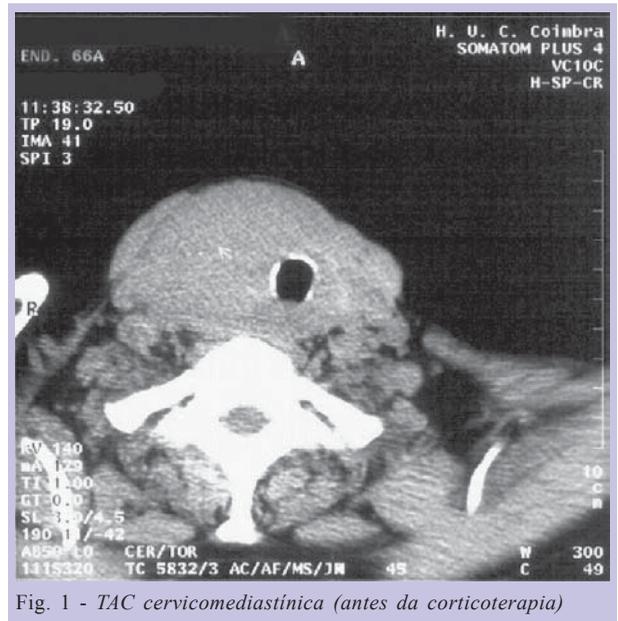


Fig. 1 - TAC cervicomedíastínica (antes da corticoterapia)

traste, compatível com aumento do lobo direito da tiróide (Figura 1).

Esta massa condicionava desvio da traqueia, compromisso do lúmen, prolongava-se até à fúrcula esternal e envolvia troncos supraórticos. Eram evidentes múltiplas adenopatias submaxilares e laterocervicais.

Nessa altura foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas: carcinoma anaplásico da tiróide, linfoma da tiróide ou tiroidite de Riedel. Dado o resultado da citologia aspirativa, contactou-se a cirurgia do mesmo hospital, no sentido da realização de biópsia de tecido tiroideu ou de adenopatia que não foi executada por dificuldades anestésicas.

Perante a ausência de um diagnóstico e clínica de obstrução exuberante, foi decidido iniciar corticoterapia, para alívio da dispneia. Iniciou prednisolona oral, 60 mg dia (*quinto dia de internamento*), e no terceiro dia de terapêutica a doente estava assintomática e ao oitavo dia havia uma redução marcada das dimensões do bócio.

Quinze dias após a suspensão da corticoterapia, com a doente assintomática, é efectuada a biópsia de um gânglio cervical. O resultado anatomo-patológico concluía pela inexistência de aspectos sugestivos de linfoma, mas consideraram que a corticoterapia poderia ter interferido com

o padrão histológico.

A doente, em ambulatório, sem medicação e um mês e duas semanas após a alta, realiza nova TAC cervico-toraco-abdominal, que confirmava a marcada redução das di-



Fig. 2 - TAC cervicotoracoabdominal (posterior à corticoterapia)

mensões da tiróide e não eram visíveis adenopatias (Figura 2).

Três meses após o internamento a doente recorreu novamente ao Serviço de Endocrinologia, por uma massa laterocervical esquerda volumosa, sem sintomas de compressão e sem bócio palpável. A ecografia mostrava um conglomerado de adenopatias supraclaviculares e laterocervicais, que foram biopsadas. O resultado desta segunda biópsia confirmou a existência de um Linfoma de células B, com origem aparente nas células do centro folicular, não permitindo a classificação definitiva do subtipo de linfoma.

A doente foi referenciada para o Serviço de Hematologia dos HUC, onde iniciou terapêutica combinada de ciclofosfamida e prednisolona, mantendo-se assintomática. Mantém seguimento em ambos os Serviços. Do ponto de vista endocrinológico, mantém-se em eutiroidia clínica e laboratorial.

DISCUSSÃO

O linfoma da tiróide é uma doença rara, correspondendo a 1-5% dos tumores da tiróide¹, e pode ser primário ou secundário se ocorrer num contexto de metastização. Afecta mais frequentemente o sexo feminino (de 2:1 a 14:1) e sur-

ge habitualmente a partir dos 60 anos de idade⁵. Clinicamente, é típica a existência de uma massa cervical de crescimento rápido em 2-3 meses, associada a sintomas obstrutivos como disfagia, dispneia e rouquidão, no entanto nos tumores menos agressivos pode haver uma história de crescimento do bócio mais prolongada, de meses a anos⁶. Ao exame objectivo, é palpável uma massa dura, lisa e aderente, que pode ser bilateral ou unilateral. Não é comum haver metastização à distância, mas frequentemente são palpáveis adenopatias cervicais⁷.

Uma das particularidades deste tipo de tumor é a associação muito frequente com Tiroidite Hashimoto, que em algumas séries se aproxima dos 100%⁸. A fisiopatologia subjacente a esta associação ainda não está bem estabelecido, mas parece resultar da proliferação do tecido linfóide (secundária à estimulação antigénica) e devido à acumulação de anomalias genéticas, ocorrerá a proliferação clonal, resultando no linfoma^{9,10}. O risco de desenvolvimento de linfoma da tiróide é 67 a 80 vezes superior na Tiroidite de Hashimoto¹¹. Em virtude desta associação, o hipotiroidismo e a positividade para anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase, é muito frequente⁷, mas estavam ausentes neste caso.

O linfoma primário da tiróide é quase sempre de células B e os tipos mais comuns são: MALT, Folicular, Burkitt e Difuso de grandes células. O mais comum e agressivo é o Difuso de grandes células, e existem dois subtipos: o que resulta da transformação de um linfoma MALT e um outro que não está associado a lesões da zona marginal. No primeiro caso é frequente a história de patologia da tiróide e a existência de sintomas como febre, perda e peso, sudorese e outros, enquanto que no segundo não existe habitualmente patologia prévia e tende a ser mais disseminado. O linfoma MALT é o mais indolente e ocorre em 1/4 dos casos e o Folicular (que provavelmente será o tipo de linfoma do caso apresentado), ocorre em 1-6% dos linfomas. O linfoma de Hodgkin e o de células T, são muito raros¹.

O diagnóstico requer a realização de punção aspirativa com agulha fina ou biópsia da tiróide a céu aberto, porque a clínica, a ecografia (lesões pseudoquísticas) e o cintigrama com Tc99m (lesões hipofixantes) são muito inespecíficos. O exame citológico é um bom método, porque geralmente é diagnóstico (grande número de linfócitos, de tamanho uniforme e a existência de linfócitos atípicos é sugestivo de linfoma de grandes células) e permite o diagnóstico diferencial com os carcinomas bem diferenciados e anaplásico.

A presença de um infiltrado de linfócitos pode ser sugestivo de linfoma da tiróide, mas não é suficiente e o

diagnóstico diferencial com tiroidite linfocítica pode ser difícil. Hoje existem métodos complementares, como a citometria de fluxo e a biologia molecular, que permitem o diagnóstico definitivo de linfoma e do tipo histológico, mas não se encontram disponíveis em todos os hospitais (como no caso dos HUC)¹¹.

Quando a citologia não é diagnóstica, está indicada a realização de biópsia de tecido linfóide (tiróide ou gânglio linfático), pois permite a obtenção de maior quantidade de tecido e a realização das técnicas já referidas, é um procedimento seguro (os riscos de uma biópsia à tiróide são semelhantes aos da citologia aspirativa) e a visualização macroscópica do tecido é sugestivo da presença de um linfoma (cor clara e escassas áreas de necrose, ao contrário do carcinoma anaplásico). A tiroidectomia não oferece qualquer vantagem relativamente à biópsia.

No caso apresentado, as maiores dificuldades que encontramos estiveram relacionadas com as dificuldades anestésicas para a realização da biópsia e que motivaram o atraso no diagnóstico definitivo.

Perante um caso de linfoma da tiróide, primário ou não, o doente deverá ser sempre referenciado a um Serviço de Hematologia, para estadiamento (biópsia da medula óssea, TAC, LDH e β 2 microglobulina, entre outros) e, consequentemente a classificação em termos de prognóstico e terapêutica.

O tratamento depende do subtipo histológico e do estágio, nos casos de linfoma difuso a quimioterapia (adriamicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisolona) e nos casos de linfoma agressivo e localizada a radioterapia associada a quimioterapia^{1,7}. A tiroidectomia não está indicada na doença disseminada, uma vez que responde à quimioterapia, mas poderá ser realizada nos linfomas MALT localizados, ou em associação à quimioterapia no linfoma MALT disseminado^{1,7}.

O prognóstico é bastante favorável, desde a implementação das citologias aspirativas e biópsias, e com o advento da quimioterapia, com taxas de mortalidade infe-

rior a 5%. O tipo histológico, a idade, a presença de metástases e a extensão extra-tiroideia são alguns dos fatores que influenciam o prognóstico⁷.

Ainda não está disponível nenhum exame laboratorial, que determine a evolução de uma Tiroidite de Hashimoto para linfoma, pelo que estes doentes deverão ser acompanhados regularmente, e em caso de aumento das dimensões da tiróide deverão ser referenciados a uma consulta de especialidade.

BIBLIOGRAFIA

1. THIEBLEMONT C, MAYER A, DUMONTET C et al: Primary Thyroid Lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105-111
2. AOZASA K: Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathol Jpn* 1990;40(7):459-468
3. AOZASA K, TAKAKUWA T: Differential diagnosis of Hashimoto's thyroiditis from thyroidal neoplastic disease. *Nippon Rinsho* 1999;57(8):1894-1898
4. ANSELL SM, GRANT CS, HABERMANN TM: Primary Thyroid Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):316-323
5. RASBACH D, MONDSCHHEIN M, HARRIS N et al: Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 1985;98:1166-1170
6. SAMMAN NA, ORDOÑEZ NG: Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1990;19(3):637-647
7. MATSUZUKA F, MIYAUCHI A, KATAYAMA S et al: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid*, 1993;3(2):93-99
8. ANSOCOMBE AM, WRIGHT DH: Primary, malignant lymphoma of the thyroid—a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathol* 1985;9:81-97
9. ISAACSON P, ANDROULAKIS-PAPACHRISTOU A, DISS T et al: Follicular colonization in thyroid lymphoma. *Am J Pathol* 1992;30:43-52
10. ISAACSON P: The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995;6:319-320
11. KOSSEV P, LIVOLSI V: Lymphoid lesions of the thyroid: Review in light of the revised European-American Lymphoma Classification and upcoming World Health Organization Classification. *Thyroid* 1999;9(12):1273-80