

apresentação de caso

*Evandro de Azambuja
Sérgio Jobim de Azevedo
Roger Moreira
Rodrigo C. Leite de Castro*

*Serviço de Oncologia do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre, RS*

*Recebido em 20/12/02
Revisado em 11/08/03 e 02/02/04
Aceito em 10/02/04*

Linfoma Não-Hodgkin em Tireóide: Relato de Caso

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma paciente do sexo feminino, 33 anos de idade, branca, sem evidência clínico-laboratorial de tireoidite ou hipotireoidismo clínico, que apresentou uma massa cervical de crescimento rápido. Através de exames histopatológico e imuno-histoquímico, foi realizado o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin folicular em tireóide. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:414-418**)

Descritores: Linfoma não-Hodgkin; Tireóide; Tireoidite; CHOP

ABSTRACT

Non-Hodgkin's Lymphoma in the Thyroid: Case Report.

The authors describe the case of a 33 year-old white female, without any clinical or laboratorial evidence of thyroiditis or clinical hypothyroidism, who presented with a rapidly enlarging anterior neck mass. Diagnosis of a follicular non-Hodgkin's lymphoma was made through histopathological and immunohistochemical analysis. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:414-418**)

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma; Thyroid; Thyroiditis; CHOP

LINFOMAS DE TIREÓIDE SÃO INCOMUNS, representando entre 0,6% a 5% das neoplasias malignas deste órgão na maioria dos estudos publicados (1). Trata-se de uma doença bastante heterogênea e que acomete, principalmente, mulheres idosas com história clínica de tireoidite de Hashimoto (2). Clinicamente, apresenta-se como uma massa cervical localizada que causa sintomas compressivos traqueoesofágicos (3). É infreqüente em pacientes com idade inferior a 40 anos (4-6). Muitos pacientes apresentam hipotireoidismo clínico ou subclínico (5). Relatamos aqui um caso diagnosticado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de uma paciente de 33 anos, sem evidência ou passado clínico-laboratorial de hipotireoidismo ou tireoidite de Hashimoto, portadora de um linfoma não-Hodgkin B em tireóide, que foi tratada com cirurgia e recebeu quimioterapia (4 ciclos de CHOP) e radioterapia.

Pacientes com doença confinada à tireóide que apresentam uma sobrevida mediana em 5 anos são 75-85% (7).

Os autores revisam as manifestações clínicas, as abordagens diagnósticas e as terapêuticas empregadas nos linfomas de tireóide.

RELATO DO CASO

Paciente de 33 anos, sexo feminino, branca, procurou o Serviço de Oncologia do HCPA, em maio de 2000, com quadro de aumento progressivo do volume cervical no intervalo de 3 meses. Apresentava disfagia

para sólidos, dispnéia e ortopnéia. Negava história pregressa ou familiar de patologias de tireóide. Ao exame físico, apresentava aumento homogêneo da tireóide. Detectaram-se adenomegalias de consistência endurecida em cadeias cervicais posteriores e anteriores bilateralmente. Exames laboratoriais subseqüentes mostraram dosagem sérica de T_4 de 10,4ug/dl (4,5–12,5ug/dl), TSH de 6,0UI/ml (0,4–4,0UI/ml), anticorpo antiperoxidase de 12,4UI/ml (< 35UI/ml), DHL de 386U/L (210–425U/L) e β_2 -microglobulina de 1922ng/ml (1000–1730ng/ml). A radiografia de região cervical para partes moles evidenciou bócio sem calcificações à esquerda, semi-mergulhante, desviando a traquéia para a direita. Ecografia com tireóide de superfície irregular, heterogênea, sem nódulos definidos e medindo o lobo direito 4,2 x 2,8 x 2,7cm, o esquerdo 4,2 x 2,2 x 2,1cm e o istmo 3,2 x 1,8 x 1,6cm. O estudo com doppler evidenciou hipervascularização difusa e fluxo de baixa resistência. Também foram visualizados vários linfonodos bilateralmente de até 4,0cm. Foi realizada, então, punção aspirativa com agulha fina (PAAF) na glândula tireóide, que demonstrou presença de linfócitos em variados graus de maturação, plasmócitos, células reticulares e algumas células pouco diferenciadas, tendo resultado inconclusivo. Em junho de 2000, a paciente foi submetida à biópsia cirúrgica de istmo de tireóide e de linfonodo em região cervical direita. No exame anatomopatológico, observou-se proliferação linfóide atípica de padrão folicular sugestiva de linfoma de células centrofoliculares grau II e linfonodo com hiperplasia reacional, respectivamente (figuras 1 e 2). Estudo imuno-histoquímico confirmou o diagnóstico



Figura 1. Exame anatomopatológico (HE) em pequeno aumento mostrando Linfoma não-Hodgkin em tecido tireoideano

de linfoma não-Hodgkin folicular (as células neoplásicas mostraram-se positivas para BCL2 e negativas para AE1+AE3 e tireoglobulina). O estadiamento foi feito com tomografias de tórax e abdome além de biópsia de medula óssea. Estadiou-se como Linfoma não-Hodgkin estágio IIE (LNH IIE – envolvimento localizado de um órgão extranodal) (8). Instituiu-se terapia combinada com 4 ciclos de CHOP (ciclofosfamida IV 750mg/m² D1, doxorubicina IV 50mg/m² D1, vincristina IV 1,4mg/m² D1 com dose máxima de 2,0mg e prednisona 100mg VO D1-5) e, posteriormente, radioterapia. A paciente iniciou o primeiro ciclo quimioterápico no início de agosto de 2000. Apresentou remissão clínica completa após 4 ciclos de CHOP e radioterapia. A última revisão foi em junho/2003 e a paciente encontra-se sem evidência de neoplasia em atividade.

DISCUSSÃO

Linfomas primários de tireóide englobam um amplo espectro de entidades patologicamente reconhecidas. Dentre os linfomas de tireóide, pode-se distinguir, histopatologicamente, linfomas de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin de grandes células, linfomas MALT de baixo grau, linfomas de células B de baixo grau com diferenciação plasmocítica, linfoma de Burkitt e linfoma gama delta. Diversos estudos têm mostrado que os linfomas B do tipo não-Hodgkin são as mais frequentes neoplasias linfoproliferativas desta glândula (2,9), sendo que linfomas B de alto grau são mais comuns que os de baixo grau (1). Uma forte asso-

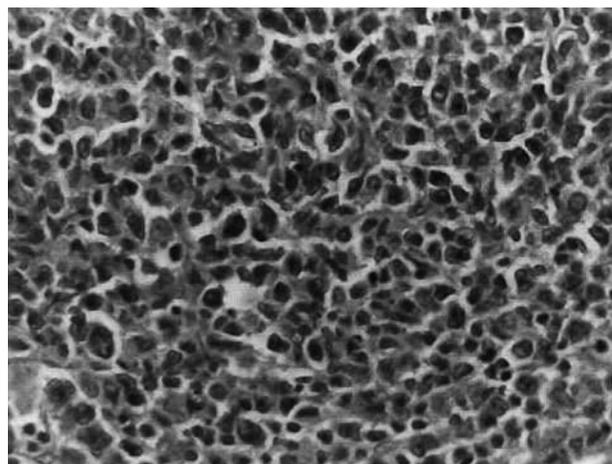


Figura 2. Exame anatomopatológico (HE) em grande aumento mostrando Linfoma não-Hodgkin em tecido tireoideano

ciação entre linfoma de tireóide e tireoidite linfocítica crônica, salientando-se a tireoidite de Hashimoto, tem-se tornado evidente, com incidência reportada variando de 27% a 100% dos casos (1,2,5,10,11). Alguns pacientes desenvolvem linfoma de tireóide até 30 anos após o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto (11). Nos trabalhos em que estudo microscópico do tecido adjacente à neoplasia foi realizado, evidências histopatológicas de tireoidite de Hashimoto foram encontradas na maior parte dos casos (5,10). Especula-se que a estimulação antigênica crônica relacionada às tireoidites linfocíticas possa estar envolvida na patogênese dos linfomas primários de tireóide (12). Poucos estudos foram conduzidos com objetivo de avaliar a importância de outros possíveis agentes na etiologia desta patologia. Em relação ao papel do Epstein-Barr vírus (EBV), associado a alguns subtipos de linfoma, os poucos trabalhos existentes na literatura mostram uma baixa prevalência de marcadores de infecção por este vírus nos casos de linfoma de tireóide, sugerindo que não deva ser um agente etiológico de grande relevância (1). Linfomas com manifestações plasmocitoides parecem ter um comportamento menos agressivo do que aqueles sem esse componente (13).

Linfomas primários de tireóide ocorrem mais freqüentemente em mulheres do que em homens, o que é o caso de nossa paciente (2,5,11). Costuma acometer indivíduos com idades entre 50 e 80 anos, tendo um pico de incidência na sexta década de vida (10). É incomum em pacientes com menos de 40 anos de idade (4-6). A maioria dos pacientes tem história de aumento do volume da tireóide, normalmente associado a diagnóstico prévio de tireoidite autoimune (5,9). Uma significativa proporção dos pacientes apresenta hipotireoidismo clínico ou subclínico. (5,10). A apresentação mais típica é a de uma massa cervical que sofreu acentuado aumento de volume num intervalo de poucos meses (6,10). Os sintomas associados, em sua maioria, são decorrentes da obstrução e infiltração local da massa tumoral. Podem incluir rouquidão, disfagia, dispnéia, dor local e sensação de constrição na região cervical (4,6). Sintomas sistêmicos comumente associados a linfomas, tais como febre, sudorese noturna e perda de peso costumam estar ausentes. Ao exame físico, observa-se nódulo ou massa cervical endurecida, lisa, que pode ser uni ou bilateral. Paralisia de cordas vocais pode ser clinicamente evidente. Linfadenopatia regional é um achado comum, embora linfonodos aumentados em outros sítios não o sejam (2). O acometimento de outros órgãos à distância é um achado incomum, mas, quando ocorre, costuma envolver estômago, intestino delgado e cólon (5,9). O envolvi-

mento mediastinal, quando presente, é um fator de prognóstico desfavorável (14).

Inúmeros métodos diagnósticos têm sido empregados na detecção e estadiamento de linfomas de tireóide. Entretanto, não existem, até o momento, trabalhos que estabeleçam, de maneira definitiva, as vantagens e limitações de cada uma destas técnicas. A PAAF tem sido o procedimento de escolha para avaliação inicial em muitas instituições (2), embora sua confiabilidade tenha sido questionada em alguns estudos (1). Argumenta-se que, tendo em vista o fato de que grande parte dos linfomas de tireóide surgem em glândulas que estão sob processo inflamatório linfocítico crônico, pode-se tornar difícil a distinção das duas patologias, principalmente quando se trata de linfomas de baixo grau (12). Um estudo mostrou que o diagnóstico por PAAF é correto em 70-80% (2). Outra dificuldade no diagnóstico dos linfomas é a diferenciação entre tireoidite de Hashimoto e linfomas de baixo grau histológico, com até 22% com diagnóstico inconclusivo pela PAAF (2).

Para estabelecer-se o diagnóstico de linfoma de tireóide, uma recomendação é a realização de biópsia cirúrgica. Estudos de microscopia ótica (HE – hematoxilina – eosina) e de imuno-histoquímica são necessários para diagnóstico definitivo de qualquer subtipo de linfoma não-Hodgkin. Segundo Wirtzfeld e cols. (15), a PAAF com citometria de fluxo e imuno-histoquímica podem ser utilizadas com boa acurácia para o diagnóstico de linfoma de tireóide.

Métodos diagnósticos por imagem podem também contribuir para o diagnóstico de linfomas de tireóide. A ultra-sonografia (US) tem sido amplamente empregada para avaliação de nódulos ou massas em busca de áreas representativas para biópsia, assim como para guiar PAAF em casos de nódulos de difícil palpação (2). Estudos com ecografia (16), tomografia computadorizada axial (17), assim como com ressonância nuclear magnética (18), têm lugar no estadiamento de pacientes com linfoma de tireóide. Conforme observado por Ishitawa e cols. (19), é possível fazer o diagnóstico diferencial de linfoma de tireóide e carcinoma anaplásico através de achados de tomografia computadorizada. Em pacientes com carcinoma anaplásico, existe calcificação, necrose e heterogeneidade tumoral (19). A tomografia computadorizada é comumente utilizada para avaliar o envolvimento da tireóide e invasão de estruturas adjacentes (2).

É indiscutível a importância do estadiamento patológico de pacientes com linfoma de tireóide. Estudos mostram que pacientes devidamente estadiados têm sobrevida em 5 anos até 70% maior quando com-

parados a pacientes não estadiados. Para fins cirúrgicos, é fundamental a distinção entre pacientes de estágio I (sem envolvimento de linfonodos) e pacientes de estágio II (com linfonodos acometidos). Ressecção cirúrgica deve ser considerada apenas em pacientes estágio I (2). O prognóstico do linfoma de tireóide é melhorado com o diagnóstico precoce. Em doença confinada à tireóide, a sobrevida mediana em 5 anos é de 75–85%. Quando a doença estende-se além da tireóide, a sobrevida mediana em 5 anos é de 35–40% e, quando disseminada, a taxa cai para 5% (7).

A escolha terapêutica em casos de linfoma primário de tireóide depende de fatores diversos, tais como tamanho da massa tumoral, estadiamento e comorbidades associadas. O fator de maior relevância, no entanto, é a histologia do tumor. A grande maioria dos estudos publicados avalia a eficácia de diferentes esquemas terapêuticos em pacientes com diagnóstico de linfomas B não-Hodgkin de grandes células, o sub-tipo histológico mais comum (2). Nestes pacientes, a terapia padrão consiste no uso de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) (20). Segundo o *International Prognostic Index*, que se baseia nas características clínicas pré-tratamento e o risco relativo de morte em pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células, difuso misto e imunoblástico, uma menor sobrevida mediana foi vista em pacientes com mais de 60 anos, aumento de desidrogenase láctica (DHL), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 2–4, estágio III e IV e mais de um sítio extranodal (21).

No entanto, inúmeros estudos retrospectivos têm demonstrado a superioridade da terapia combinada (quimioterapia e radioterapia) em casos de linfomas primários de tireóide (2,9,10). Matsuzuka e cols. (9) reportaram taxas de sobrevida de 100% em 8 anos para pacientes submetidos à radioterapia e seis ciclos de CHOP, e de 75% em 8 anos para pacientes submetidos à radioterapia e dois ciclos de CHOP. Estudos prospectivos recentes também evidenciam uma maior efetividade da terapia combinada. Dois ensaios clínicos randomizados conduzidos pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e pelo *Southwest Oncology Group* (SWOG) reportaram superioridade da terapia combinada em relação à quimioterapia, isoladamente, em pacientes com estadiamento I e II, sugerindo que esta deva ser a terapia padrão para linfomas B não-Hodgkin de grandes células (22,23). Segundo o SWOG, linfomas estádios I e II não Bulky, de grau intermediário ou alto grau, podem ser tratados com 3 ciclos de CHOP e radioterapia de campo limitado, com sobrevida superior se comparado a 8 ciclos de

CHOP. A sobrevida livre de progressão foi de 77% versus 64% ($p = 0,03$) e sobrevida total de 82% versus 72% ($p = 0,02$) (22). A maioria dos estudos confirma a eficácia do tratamento combinado de quimioterapia com radioterapia para controle local (15).

A grande dificuldade de revisão de tratamento de linfoma de tireóide é que a maioria dos casos é de linfomas difusos de grandes células, o que difere do diagnóstico inicial de nossa paciente. Para esses linfomas não existem dados suficientes para definir um tratamento como padrão.

CONCLUSÃO

Linfomas primários de tireóide são raros, mas devem fazer parte do diagnóstico diferencial de nódulos ou massas de tireóide de crescimento rápido, principalmente, mas não exclusivamente, em pacientes idosos e com história clínica de tireoidites linfocíticas. Apesar da PAAF ser o método mais utilizado para investigação inicial de casos suspeitos de linfoma primário de tireóide, é necessário que tenhamos em vista as limitações desta técnica. Biópsia cirúrgica e subsequente estudo microscópico e imuno-histoquímico são essenciais para o diagnóstico definitivo da patologia. Embora o tratamento tradicionalmente empregado para a maioria dos casos seja quimioterapia (CHOP), estudos recentes têm demonstrado superioridade da terapia combinada de quimioterapia e radioterapia no manejo de pacientes com linfoma primário de tireóide.

REFERÊNCIAS

1. Lam KY, Chung LY, Kwong DLW, Lee J, Srivastava G. Malignant lymphoma of the thyroid: A 30-Year clinicopathological experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. **Am J Clin Pathol** 1999;112:263-70.
2. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. **Semin Oncol** 1999;26:316-23.
3. Friedberg MH, Coburn MC, Monchik JM. Role of surgery in stage IE non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. **Surgery** 1994;116:1061-7.
4. Devine RM, Edis AJ, Banks PM. Primary lymphoma of the thyroid: A review of the Mayo Clinic experience through 1978. **World J Surg** 1981;5:33-8.
5. Ancombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid - a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. **Histopathology** 1985;9:81-97.
6. Sirota DK, Segal RL. Primary lymphoma of the thyroid gland. **JAMA** 1979;242:1743-6.

7. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. **Ann Int Med** 1983;99:685-93.
8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res** 1971;31:1860.
9. Tupchong L, Hughes F, Harmer CL. Primary lymphoma of the thyroid: clinical features, prognostic factors, and results of treatment. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1986;12:1813-21.
10. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphomas: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. **Thyroid** 1993;3:93-9.
11. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:105-11.
12. Chak LY, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. **Cancer** 1981;48:2712-6.
13. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. **Am Soc Clin Pathol** 1980;74(1):1-11.
14. Belal AA, Allam A, Kandil A, El Hussein G, Khafaga Y, Al Rajhi N, et al. Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma. **Am J Clin Oncol** 2001;24:299-305.
15. Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL Jr, Loree TR. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of thyroid gland. **Ann Surg Oncol** 2001;8:338-41.
16. Balachandran S, Harper RR, Boyd CM. Lymphoma of the thyroid gland associated with mycosis fungoides: sonographic, scintigraphic and CT features. **Radiat Med** 1984;2:211-3.
17. Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y, Yamabe H, Hidaka A, Yamamoto K, et al. Lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: Radiological appearances. **Br J Radiol** 1991;64:569-75.
18. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Tamura S, Jinouchi S, Kodama T, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging of thyroid and parathyroid masses. **Radiology** 1997;202:765-72.
19. Ishikawa H, Tamaki Y, Takahashi M, Higuchi K, Sakaiano K, Nonaka T, et al. Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging. **Radiat Med** 2002;20:9-15.
20. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 1993;328:1002-6.
21. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. **N Engl J Med** 1993;329:987-94.
22. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 1998;339:21-6.
23. Glick JH, Kim K, Earle J, O'Connell MJ. An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Proceedings Am Soc Clin Oncol** 1995;14:A1221.

Endereço para correspondência:

Evandro de Azambuja
Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3316-8000
e.mail: e_brussels@hotmail.com