

Linfoma Não-Hodgkin Tireoideano: Relato de Caso

Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Thyroid: Case Report

Recidia Rayane Rebouças Fernandes¹, Isabel Cristina Pinheiro de Almeida²

Resumo

O Linfoma não-Hodgkin primário da tireóide constitui doença rara que acomete, sobretudo, mulheres acima de 40 anos e associa-se frequentemente à tireoidite de Hashimoto. O tratamento do linfoma nessa localização é controverso, variando conforme o subtipo histológico e o estágio da doença. Os tratamentos atuais consistem em quimioterapia e radioterapia externa, que podem ser associados à cirurgia. Relata-se o caso de um paciente de 59 anos, sexo masculino, admitido no serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Dr. Luiz Antonio - Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer, em março de 2001, apresentando massa cervical anterior de 2,0 cm. Mediante diagnóstico por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), instituiu-se terapêutica cirúrgica, com ressecção da lesão em istmo, cuja análise anatomopatológica revelou linfoma de grandes células tireoideano, bem como tireoidite linfocítica. Foi realizado tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia. A última revisão foi realizada em março de 2007, encontrando-se o paciente assintomático, sem evidência de doença.

Palavras-chave: Glândula tireóide; Linfoma; Linfoma não-Hodgkin; Quimioterapia; Radioterapia; Neoplasias da glândula tireóide

Trabalho realizado sem patrocinadores e mediante autorização pela Comissão de Ética da LNRCC

Instituição: Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer (LNRCC)

¹Acadêmica da graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal (RN), Brasil

²Médica com especialização em Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela Universidade de São Paulo (FMUSP), assistente do Hospital Dr. Luiz Antônio - Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer (LNRCC) - Natal (RN), Brasil

Endereço para correspondência: Recidia Rayane Rebouças Fernandes. Rua Monjolos, nº 4.327 - Neópolis - Natal (RN), Brasil - CEP: 59086-390.
E-mail: recidia@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O Linfoma não-Hodgkin (LNH) primário da tireóide constitui doença rara, com incidência de aproximadamente 4 casos/100.000 pessoas¹, representando, nos Estados Unidos, apenas 1% a 5% de todas as malignidades tireoideanas e menos de 2% dos LNH^{2,3}. Acomete, sobretudo, mulheres acima de 40 anos e associa-se freqüentemente à tireoidite de Hashimoto (TH)^{1,2,3,4,5}. Histologicamente, o LNH da tireóide tende a apresentar-se como uma lesão pobremente diferenciada, levando à grande dificuldade em distingui-lo do carcinoma de tireóide anaplásico², dificuldade essa que vem diminuindo nos últimos anos com o avanço das técnicas imunoistoquímicas⁶. O tratamento dessa doença é controverso, uma vez que a sua reduzida incidência e a evolução terapêutica alcançada nos últimos anos têm levado a recomendações inconsistentes².

Os tratamentos atuais consistem em quimioterapia e radioterapia externa^{7,8}, cujo uso combinado mostra menor índice de recidiva local ou a distância em relação a essas terapias isoladas. A cirurgia é importante por confirmar o diagnóstico através de biópsia e, principalmente, promover o potencial controle local de subtipos mais indolentes e a palição dos sintomas nas lesões compressivas⁶.

RELATO DO CASO

Homem de 59 anos, pardo, agricultor e tabagista, foi admitido no serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Dr. Luiz Antonio - Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer, em março de 2001, apresentando massa cervical anterior de crescimento progressivo há 10 meses, associada à disfonia. Negava febre, perda ponderal, sudorese noturna, assim como história pregressa ou familiar de doenças na tireóide. Ao exame, observou-se tumoração nodular, com 2,0 cm de diâmetro, consistência endurecida, móvel à deglutição, situada em região infra-cricóide. O exame ultrassonográfico da glândula revelou volume tireoideano normal (13,5 cm³) e imagem nodular em istmo, de textura mista, com predominância cística, contornos regulares, medindo 1,6 cm, além da presença de linfonodos em regiões submandibulares, cujo maior diâmetro foi estimado em 0,9 cm. Realizou-se punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com resultado sugestivo de linfoma. O paciente retornou ao serviço sete meses depois, quando foi submetido à istmectomia. O exame patológico da lesão biopsiada evidenciou presença de um nódulo sólido de 3,5 cm, com contornos regulares e aspecto fosco, constituído por células redondas, agrupadas, sem coesão, com núcleos ora ovalados, ora

irregulares, apresentando cromatina grosseira e nucléolos evidentes, diagnosticando-se linfoma tireoideano de grandes células (Figuras 1 e 2). O restante da tireóide exibia focos de infiltrado linfocitário, com agressão às células foliculares e com formação de folículos linfóides. Exames laboratoriais subseqüentes mostraram: LDH: 323 U/l (N < 224), TSH: 2,9 UI/ml (N = 0,2 - 6,0) e T4 livre: 0,69 µg/dl (N = 4,8-13,7). Ecografia cervical realizada dois meses após a cirurgia demonstrou a presença de duas imagens nodulares de textura mista em lobo direito da glândula tireóide, como também imagem nodular sólida na glândula parótida esquerda, sugestiva de linfonodo intra-parotídeo, e nódulo sólido em região cervical direita. Laringoscopia evidenciou paresia de corda vocal direita. Instituiu-se terapia combinada com 8 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e bleomicina (CHOP-BLEO) e, posteriormente, radioterapia com 36 Gy em campo de manto modificado. Durante os 5º e 8º ciclos de quimioterapia o paciente apresentou neutropenia e recebeu fator estimulante do crescimento de granulócitos, evoluindo com melhora. Em setembro de 2005, apresentou TSH: 47,66 UI/ml, T3: 118 µg/dl e T4 livre: 5,5 µg/dl, indicando-se a reposição com levotiroxina 100 mcg/dia e obtendo-se normalização do TSH (5,84 UI/ml) cinco meses depois. No ano seguinte, foi observado novo nódulo em lobo esquerdo de tireóide, sendo realizada PAAF, que revelou bócio adenomatoso. A última revisão foi realizada em março de 2007, inexistindo evidência de doença.

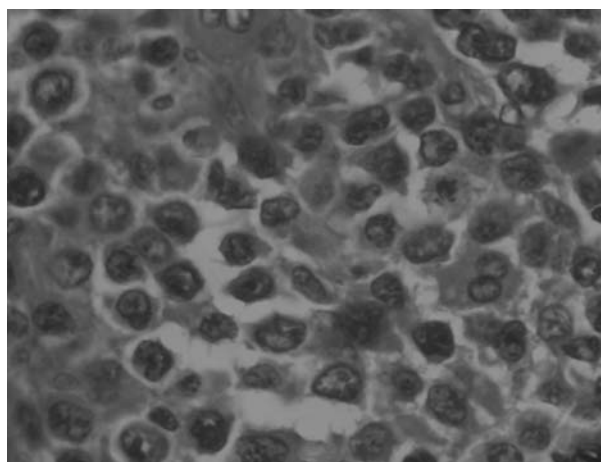


Figura 1. Aspecto histopatológico da lesão, evidenciando as células redondas, agrupadas, sem coesão, com núcleos de formatos ovalados ou irregulares e nucléolos evidentes (400X/HE)

DISCUSSÃO

Linfomas primários da tireóide são tumores incomuns, que acometem mais freqüentemente mulheres^{3,4}, ao contrário de nosso paciente, e apresentam

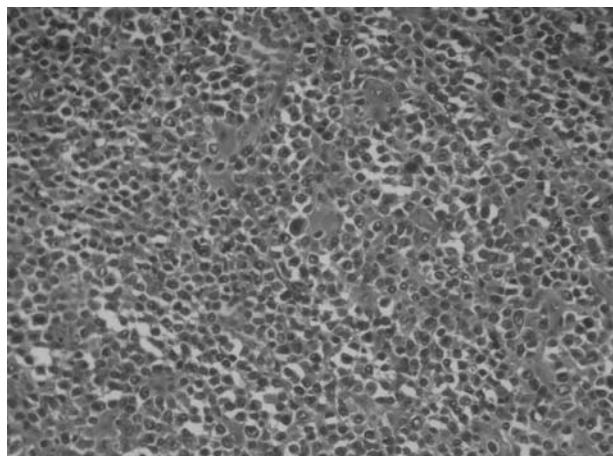


Figura 2. Aspecto histopatológico da lesão, evidenciando as células redondas, agrupadas, sem coesão, com núcleos de formatos ovalados ou irregulares e nucléolos evidentes (100X/HE)

pico de incidência em torno da sexta década de vida⁹. Manifestam-se, principalmente, como massa cervical, podendo também ser encontrados sintomas como disфонia, disfagia, dispnéia e dor local em decorrência de compressão e infiltração local do tumor^{2,3,4,7,8}. Paralisia de cordas vocais pode ser clinicamente evidente e adenopatia regional é um achado comum⁴. Sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal superior a 10% em seis meses) são incomuns, assim como disseminação para órgãos a distância, que envolve, em geral, estômago, intestino delgado e cólon⁴.

Observa-se uma forte associação entre linfoma de tireóide e tireoidite linfocítica crônica, cuja incidência varia de 27% a 100% dos casos^{4,9}. O risco relativo para o desenvolvimento do linfoma em pacientes com TH é estimado em 40 a 80 vezes superior ao da população geral, podendo ser desenvolvido até 30 anos após o diagnóstico da tireoidite^{3,5,10}.

É efetivamente bem determinado que a maioria dos linfomas tireoideanos surge no curso de TH, que induz proliferação linfóide reativa, podendo levar ao desenvolvimento do linfoma MALT (*Mucosa-associated lymphoid tissue*). A evolução da TH para o linfoma MALT ocorre em 0,5% dos casos e essa caracterização pode ser difícil tanto do ponto de vista morfológico como clínico³. Esse subtipo de linfoma apresenta curso relativamente indolente⁵, o que explica a alta prevalência dos estádios iniciais IE (confinado à glândula) e IIE (envolvimento de linfonodos locais) na sua apresentação² e geralmente encerra bom prognóstico. No entanto, mediante o acúmulo de anormalidades genéticas, pode, eventualmente, originar linfomas mais agressivos, implicando em pior prognóstico³.

Os linfomas são classificados atualmente conforme a *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL) modificada pela OMS em 1997.

Dentre as neoplasias linfoproliferativas tireoidianas, a maioria é originária de células B^{5,6}, e pode-se distinguir histopatologicamente: linfoma 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 delta⁴.

Os linfomas MALT correspondem a 6% a 27% e, quando restritos à glândula, apresentam resposta completa à tireoidectomia ou radioterapia superior a 90%^{6,11}. O subtipo mais comum, compreendendo mais de 70% dos casos, é o linfoma difuso de grandes células B, que parece apresentar curso clínico mais agressivo⁵, habitualmente diagnosticado com *status performance* (SP) superior a 1, sintomas B, disseminação em cerca de 60% dos casos, assim como elevação de alguns parâmetros relacionados ao linfoma, como desidrogenase láctica sérica e β 2-microglobulina³. Assim, seu prognóstico é pobre a despeito da poliquimioterapia, sendo a cirurgia raramente eficaz e a sobrevida em 5 anos inferior a 50%⁶. Dois subtipos são descritos segundo a existência associada ou não de linfoma MALT da zona marginal. Nosso paciente, embora acometido pelo último subtipo, apresentou quadro bastante favorável, com SP igual a 1, elevação discreta da DHL, ausência de sintomas B ou disseminação da doença e excelente resposta à terapia.

No tocante ao diagnóstico, a PAAF tem sido o procedimento de escolha na maioria das instituições, embora alguns trabalhos questionem sua eficácia, especialmente na diferenciação entre linfomas de baixo grau e tireoidite, podendo apresentar resultados inconclusivos em até 22%⁴, ao passo que outros estudos relatam eficácia de até 90%⁵. Para um diagnóstico mais preciso, recomenda-se a realização de citometria de fluxo para caracterização do DNA, imunistoquímica para a determinação do subtipo do linfoma não-Hodgkin, reações em cadeia de polimerase (PCR), que permitem a identificação de populações clonais de linfócitos, assim como biópsia cirúrgica, quando não se dispõe desses recursos^{2,3}. Métodos diagnósticos por imagem, como ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética podem também contribuir para o diagnóstico e estadiamento do tumor⁴.

O estadiamento do LNH aponta informações prognósticas e orienta a instituição da terapêutica². A sobrevida em 5 anos para a doença restrita à tireóide é estimada em 75%-85%¹, reduzindo-se para 35%-40%, quando a doença estende-se além da glândula, e para 5%, quando disseminada⁴.

Até 1980, o tratamento dos LNH localizados consistia em radioterapia associada, em alguns centros, a condutas mais agressivas, como a cirurgia. Posteriormente, evidenciou-se que quimioterapia com o esquema CHOP (doxorubicina, ciclofosfamida,

vincristina e prednisona) seria mais efetiva, dispensando a necessidade de cirurgia¹² e tornando-se a terapia preconizada para esses pacientes¹³. Estudos subsequentes associaram a quimioterapia à radioterapia, observando-se taxas de sobrevida livre de doença, em 5 anos, de 94% a 100% e 72% a 78% para os estádios I e II da doença, respectivamente^{14,15,16}. Segundo Miller *et al.*¹², três ciclos de CHOP seguidos por radioterapia seria superior aos oito ciclos de CHOP para o tratamento do LNH localizado de grau intermediário e alto, promovendo maior sobrevida global e livre de doença e menor incidência de efeitos tóxicos associados à quimioterapia. A adição de outros antitumorais não se mostrou efetiva¹³. No caso relatado, não havia ainda evidência a tal respeito, à época do diagnóstico, sendo, por isso, utilizada a combinação do CHOP à bleomicina.

Com o advento do rituximab, um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 da célula B, com atividade terapêutica no linfoma difuso de grandes células, sua adição ao esquema CHOP tem elevado os índices de resposta completa e melhorado o prognóstico, sem alterar significativamente a toxicidade¹³.

Recentes estudos têm avaliado a quimioterapia com ACVBP, que compreende uma fase de indução com altas doses de doxorubicina e ciclofosfamida associadas à vindesina, bleomicina e prednisona, seguida por fase de consolidação com metotrexato, leucovorin, ifosfamida, etoposide e citarabina, mostrando aumento na sobrevida para pacientes com LNH localizados e agressivos em relação ao tratamento preconizado com CHOP e radioterapia¹⁷.

Em relação aos LNH tireoideanos, a tireoidectomia total isolada pode ser considerada em pacientes com linfoma MALT em estágio I^{3,4} e, para os casos com doença avançada, a radioterapia isolada ou associada à quimioterapia². Revisão publicada por Doria *et al.*¹⁸ demonstrou que a combinação entre quimioterapia e radioterapia relaciona-se com a redução significativa nos índices de recorrência global em comparação à radioterapia isolada.

Para o linfoma difuso de grandes células, o tratamento de escolha compreende a quimioterapia com esquema de múltiplas drogas contendo antraciclina (CHOP ou CHOP-"like")³, e inúmeros estudos retrospectivos têm demonstrado a superioridade da terapia combinada (quimioterapia e radioterapia)^{4,19}. Matsuzuka *et al.*⁹ observou taxas de sobrevida de 100% em 8 anos para pacientes submetidos à radioterapia e seis ciclos de CHOP, e de 75%, nesse mesmo período de tempo, para pacientes submetidos à radioterapia e dois ciclos de CHOP. A utilização da cirurgia, nesses casos, é rara, em virtude da elevada incidência de disseminação. Em pacientes com doença localizada, a combinação de quimioterapia e radioterapia é o tratamento de escolha

e, em pacientes com idade inferior a 60 anos e sem fatores prognósticos adversos, a quimioterapia isolada pode também ser empregada³.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos César de Oliveira Ramos - Médico patologista do Hospital Dr. Luiz Antônio - Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer e aos funcionários do arquivo da Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Di Cataldo A, Sgroi AV, Occhipinti R, Nicotra A, Magro G, Li Destri G, et al. Rare malignant tumors of the thyroid. *G Chir.* 2004;25(11-12):420-3.
2. Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks Jr WL, Loree TR. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(4):338-41.
3. 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(1):105-11.
4. Azambuja E, Azevedo SJ, Moreira R, Castro RCL. Linfoma não-Hodgkin em tireóide: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab* [periódico na Internet]. 2004 Jun [citado 2007 Ago 23]; 48(3):414-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-7302004000300014&lng=pt&nrm=iso.
5. Gupta N, Nijhawan, Srinivasan R, Radjwanshi A, Dutta P, Bhansally A. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal.* 2005;2:21.
6. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5(4):307-13.
7. Caparevic Z, Stojanovic D, Bojkovic G, Lalošević D, Stojanovic M. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Med Pregl.* 2002;55(11-12):485-9.
8. Sippel RS, Gauger PG, Angelos P, Thompson NW, Mack E, Chen H. Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(9):907-11.
9. 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(2):93-9.
10. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(5):623-39.

11. Green LD, Mack L, Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignances. *J Surg Oncol*. 2006;94(8):725-36.
12. 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(1):21-6.
13. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New Eng J Med*. 2002;346(4):235-42.
14. Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med*. 1987;107(1):25-30.
15. Miller TP, Jones SE. Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. *Blood*. 1983;62(2):413-8.
16. Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ. Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer*. 1980;46(11):2356-9.
17. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *New Eng J Med*. 2005;352(12):1197-205.
18. Doria R, Jekel J, Cooper D. Thyroid lymphoma: the case for combined modality therapy. *Cancer*. 1994;73(1):200-6.
19. Cosset JM. Chemoradiotherapy for localized non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):44-5.

Abstract

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid is a rare disease that typically occurs in middle-aged to older individuals, predominantly females. Most of the patients have a prior history of autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. Treatment of primary thyroid lymphoma is controversial and depends on the histological subtype and disease stage. Current treatment consists of chemotherapy and external beam radiation that can be combined with surgery. The authors describe the case of a 59-year-old male treated at the Dr. Luiz Antonio Hospital in Natal, Rio Grande do Norte State, Brazil, in March 2001, presenting a 2.0 cm cervical mass. A diagnosis of lymphoma was made by fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Patient was treated with surgery, followed by chemotherapy and radiotherapy. Diffuse large cell lymphoma and lymphocytic thyroiditis were identified by histopathology. The last patient revision was in March 2007. The patient is now asymptomatic and disease-free.

Key words: Thyroid gland; Lymphoma; Lymphoma, non-Hodgkin; Drug therapy; Radiotherapy; Thyroid neoplasms