

## Carcinoma medular da tireóide associado a bócio nodular autônomo: relato de caso

JOSÉ ULISSES M. CALEGARO<sup>1</sup>, MÁRIO SERGIO S. ALMEIDA<sup>2</sup>, JOSÉ RONALDO SPADETO<sup>3</sup>, VALDETE CABRAL MORAES<sup>4</sup>, ELY DOS SANTOS PINHEIRO<sup>5</sup>

Trabalho realizado no Hospital de Base da FHDF - Brasília, DF. Apresentado no XIII Congresso de la Asociación Latino-Americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, 18-22 de outubro de 1993, Cartagena, Colombia.

### Resumo

*Os autores relatam caso de paciente feminina com 55 anos, que mostrou carcinoma medular da tireóide associado a bócio nodular autônomo compensado. Na evolução evidenciou metástase pulmonar iodocaptante, que se beneficiou do tratamento com 176mCi de 131-I. A despeito da raridade desta associação, sugerem que os nódulos quentes tenham conduta cirúrgica e que o tratamento com radioiodo seja considerado como alternativa nas metástases captantes.*

**Unitermos:** bócio nodular autônomo; carcinoma medular da tireóide; metástase iodocaptante; tratamento com 131-I

### Introdução

A associação de carcinoma da tireóide com bócio nodular autônomo, o "nódulo quente" da caracterização cintilográfica quando estudado por radionuclídeos (<sup>131</sup>I ou <sup>99m</sup>Tc), não era considerada freqüente [1]. Atualmente, entretanto, tem se verificado na literatura vários registros desta associação, o que tem mudado o conceito inicial [2]. Tivemos oportunidade de acompanhar um caso da concomitância de carcinoma medular com nódulo autônomo que, a despeito da sua raridade, permite estabelecer várias considerações.

### Relato do caso

Paciente feminina, 55 anos, procedente de Brasília - DF, procurou a Unidade de Endocrinologia do Hospital de Base, em 1984, por apresentar nódulo tireoideano.

História pregressa. Portadora de nódulo tireoideano desde a juventude, que desenvolveu crescimento lento e gradativo no decurso do tempo, sem queixas de manifestações sistêmicas. Sem história familiar de doença tireoideana.

Exame físico. Presença de nódulo na projeção do lobo direito da tireóide, elástico, contornos nítidos,

indolor, móvel com a deglutição, medindo 4,5 cm de diâmetro. Ausência de exoftalmia ou adenopatias cervicais. Escuta cardíaca normal, com FC = 80 bpm. Pressão arterial = 120/80 mmHg. Peso = 60 kg; altura 1,60 m.

### Exames - Evolução

28/06/84 - Captação de 24 h do <sup>131</sup>I = 33,9%. Cintilografia = nódulo hipercaptante no lobo direito, com 4,7 cm de diâmetro.

T3 = 180 ng/dl

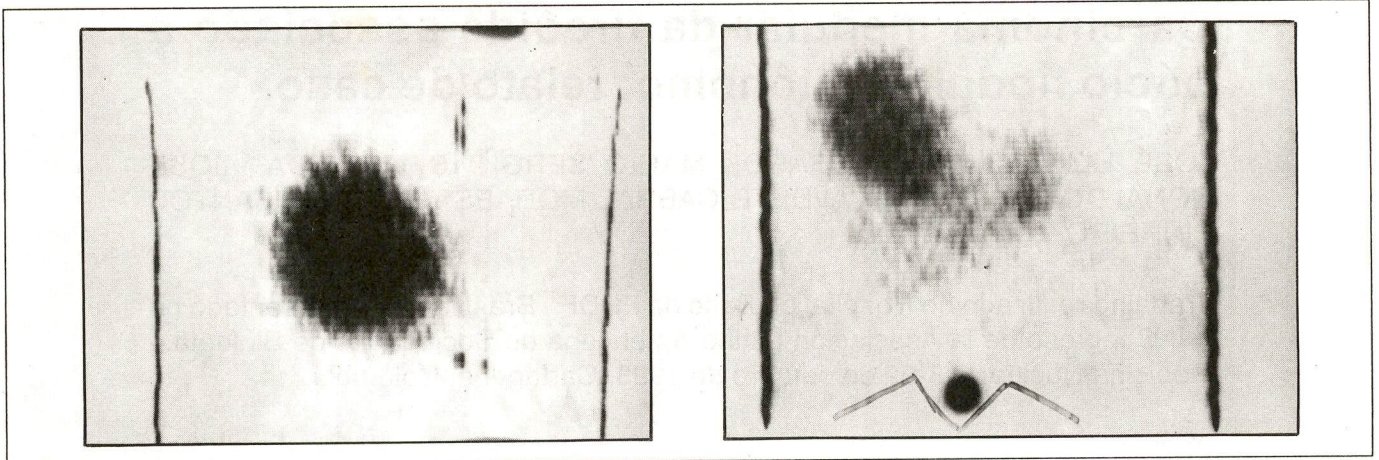
T4 = 12,5 mg/dl

TSH = menor 0,8 mUI/ml

O teste de supressão mostrou resposta normal do índice de captação; o subsequente teste de estímulo revelou tecido paranodular no pólo inferior do lobo direito e no esquerdo (Figura 1). Foi firmado o diagnóstico de bócio nodular autônomo compensado.

Em 18/08/84 submeteu-se à nodulectomia fora de Brasília, que também extirpou pequeno nódulo adjacente; o estudo histológico resultou em carcinoma medular da tireóide (laudo de Belo Horizonte, MG).

<sup>1</sup>Especialista em Cancerologia e Medicina Nuclear; <sup>2</sup>Endocrinologista; <sup>3</sup>Residente (R2) em Endocrinologia; <sup>4</sup>Anatomopatologista; <sup>5</sup>Técnico em Radioisótopos. Endereço do autor para correspondência: José Ulisses Calegari - AOS 6 - bloco D - Apto. 604 - Brasília - DF - CEP 70660-060.



**Figura 1.** Esquerda: todo tecido captante corresponde ao nódulo direito. Direita: aparecimento de tecido paranodular pós-estímulo por TSH.

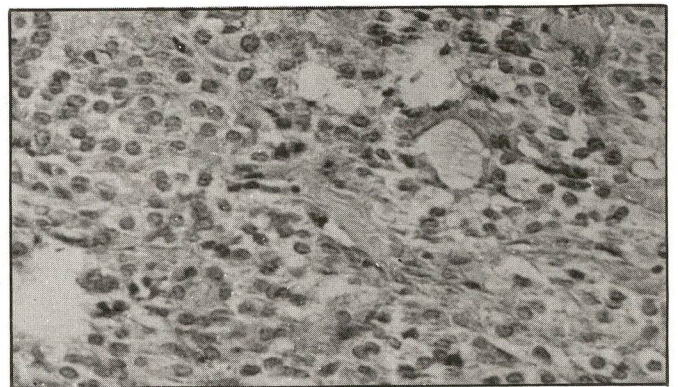
Em 17/10/84 mostrou captação do  $^{131}\text{I}$  em 24 h = 17,2%, com tecido remanescente no pólo inferior do lobo direito e na projeção do lobo esquerdo. Foi realizada reintervenção cirúrgica em 26/11/84 (tireoidectomia total); laudo da peça cirúrgica = tireoidite crônica. A pesquisa de corpo inteiro em janeiro de 85 foi negativa para tecido residual ou metastático.

A paciente não realizou controle periódico até fins de 89, quando retornou com infartamento ganglionar bilateral cuja biópsia revelou Ca medular (22/09/89). Em 16/10/89 uma dosagem de tireoglobulina maior que 300 ng/ml, em estudo cintilográfico evidenciando tecido captante na projeção de ambos os lobos. No início de 1990 foi realizado o esvaziamento ganglionar bilateral, com histologia confirmando tecido paratireoideano neoplásico. Como a pesquisa de corpo inteiro e radiologia de tórax mostraram metástase no terço superior do pulmão esquerdo, submeteu-se à lobectomia superior esquerda em 10/04/90, com histologia ratificando metástase de Ca medular (Figura 2).

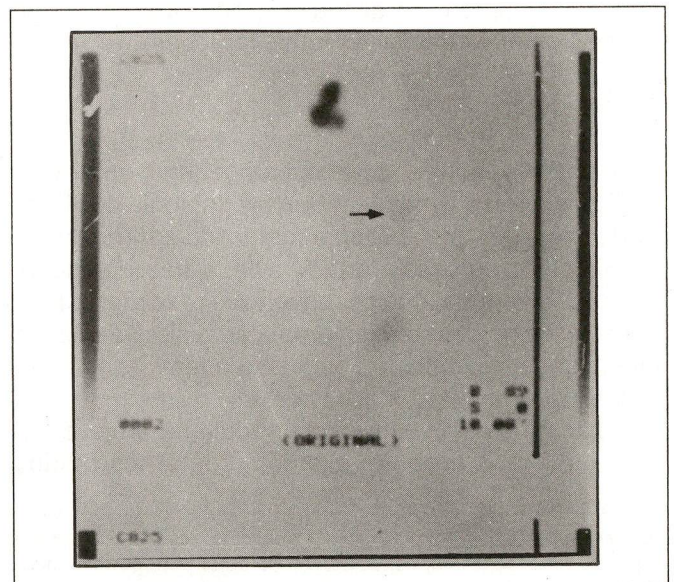
Em 03/09/90 pesquisa de corpo inteiro mostrou tecido tireoideano remanescente no pescoço e área captante no terço médio do pulmão esquerdo (Figura 3); tireoglobulina = 32 ng/ml.

Em 13/05/91 pesquisa de corpo inteiro similar à anterior; tireoglobulina = 40 ng/ml; calcitonina basal = 50 pg/ml.

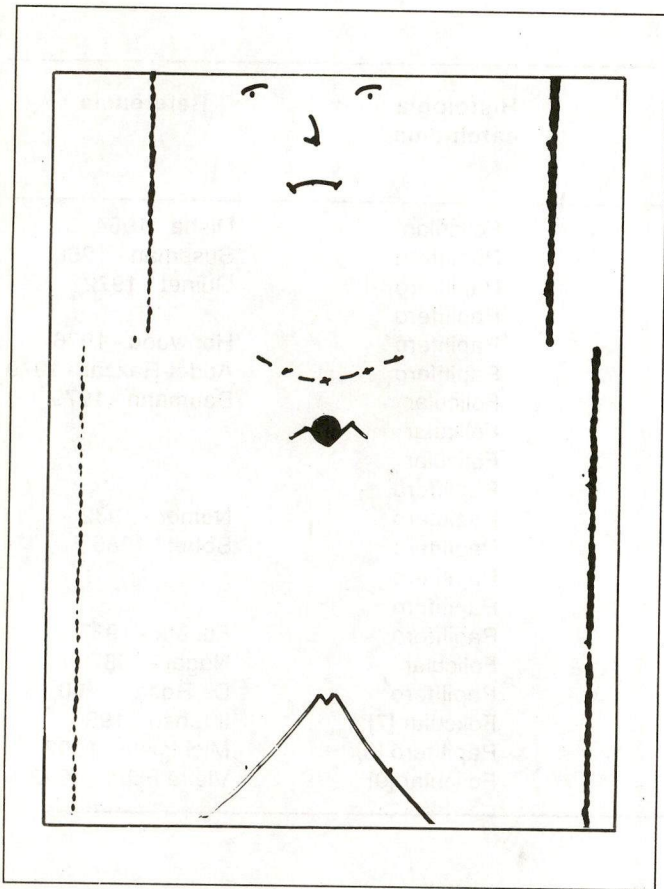
Foi administrado 171mCi de  $^{131}\text{I}$ , via oral em 07/06/91, com finalidade terapêutica. O posterior controle cintilográfico uma semana após mostrou tecido residual no pescoço e metástase pulmonar esquerda. A pesquisa de corpo inteiro três meses depois (14/10/91) não mais evidenciou tecido captante, seja no pescoço ou pulmão. A última revisão da paciente em agosto/93 encontrou-a em boas condições gerais, com estudo cintilográfico normal (Figura 4).



**Figura 2.** Aspecto histológico do tumor de pulmão revelando um carcinoma medular de tireóide caracterizado por proliferação sólida de células arredondadas, com citoplasma granuloso anfílico e núcleos de tamanho médio centrais, separadas por estroma densamente vascularizado, hialinizado e com depósitos de material amilóide. HE 16 x 10.



**Figura 3.** Presença de tecido captante no leito tireoideano e núcleo discreto no terço médio do pulmão esquerdo.



**Figura 4.** Pesquisa de corpo inteiro em 08/93 (dois anos pós-tratamento com 131-I) sem evidenciar tecido captante ou à distância.

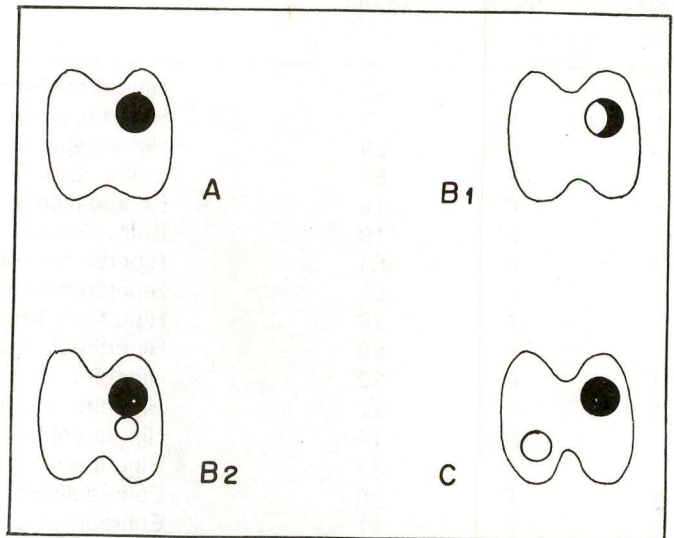
### Discussão

O relato deste caso é oportuno porque enseja várias observações. A primeira refere-se à associação de bócio nodular autônomo com carcinoma diferenciado da tireóide, que parece ser mais freqüente do que se supunha: 6% segundo Smith [3], 11,3% segundo Crohn [4] e 17,9% na série de 273 pacientes de Rosler [5]. Ela ocorre com carcinoma folicular e papilífero, sendo mais freqüente o primeiro e foi registrada em séries cirúrgicas.

Na maior parte destes casos o nódulo autônomo estava descompensado, isto é, com francos sinais de hipertireoidismo. Vale ressaltar, por outro lado, que a associação de hipertireoidismo e câncer da tireóide é mais habitual com a doença de Plummer do que com a doença de Graves. Estamos excluindo a circunstância de hipertireoidismo na vigência de metástases de tumores diferenciados, que se comportam com excesso de função pela massa tissular dos mesmos.

Há três circunstâncias cintilográficas em que o nódulo autônomo pode estar associado com carcinoma: a) o próprio nódulo autônomo é o próprio carcinoma; b) a área fria está adjacente ou dentro do nódulo quente;

c) a glândula sedia o nódulo autônomo e um nódulo frio (carcinoma) como entidades distintas. A Figura 5 ilustra estas possibilidades.



**Figura 5.** Tipos cintilográficos de associação de carcinoma com nódulo autônomo - A: o carcinoma é o próprio nódulo; B: o carcinoma situa-se na periferia do nódulo (B1) ou está adjacente (B2); C: o carcinoma e o nódulo constituem entidades distintas.

Na primeira possibilidade, isto é, o nódulo autônomo é o próprio carcinoma, há a excelente revisão de literatura efetuada por Rosa et al. [6], que coletou 17 casos. Acrescentamos mais três quando revisamos este assunto, os quais estão discriminados na Tabela 1 seguindo o mesmo critério expositivo daquele autor, correspondendo ao registro dos últimos 30 anos na literatura [7-9]. Ainda é incluída neste grupo a segunda alternativa, a da área fria situada na periferia do nódulo quente (diferente da hemorragia em nódulo quente quando habitualmente se situa na sua porção mais central) ou de nódulo frio adjacente.

Na terceira alternativa temos um bócio multinodular, isto é, nódulos quente e frio distintamente caracterizados, que mostra uma associação da ordem de 7,3% (20 casos em 273) do hipertireoidismo com câncer de tireóide, segundo a série cirúrgica de Rosler [5].

Enquadramos este caso de Ca medular na segunda alternativa referida, nódulo frio adjacente ao nódulo quente, sem incluí-lo no grupo da Tabela 1 por não parecer adequada esta associação. Entendemos evidentemente tratarem-se de entidades distintas, embora seja bastante rara esta relação: desconhecemos outros relatos a despeito da revisão efetuada. Não foram realizados estudos histoquímicos que permitissem sua melhor caracterização; mas não resta dúvida quanto ao diagnóstico definitivo pela concordância dos vários laudos: do tecido glandular original, de metástases ganglionares cervicais e pulmonar.

Tabela 1. Carcinoma da tireóide como nódulo autônomo (quente).

Nº	Paciente		Estado clínico	Histologia carcinoma	Referência
	Sexo	Idade			
1	F	42	Hipertireoidismo	Folicular	Dishe - 1964
1	F	6	Hipertireoidismo	Papilífero	Sussman - 1968
2	F	59	Hipertireoidismo	Papilífero	Guinet - 1972
	F	54	Eutireoidismo	Papilífero	
1	F	16	Eutireoidismo	Papilífero	Hopwood - 1976
1	F	19	Eutireoidismo	Papilífero	Abdel-Razzar - 1979
4	F	64	Hipertireoidismo	Folicular	Baumann - 1979
	F	52	Hipertireoidismo	Folicular	
	F	76	Hipertireoidismo	Folicular	
	F	86	Hipertireoidismo	Papilífero	
1	F	22	Hipertireoidismo	Papilífero	Nemer - 1982
3	F	27	Hipertireoidismo	Papilífero	Sobel - 1985
	M	14	Hipertireoidismo	Papilífero	
	F	32	Hipertireoidismo	Papilífero	
1	F	70	Eutireoidismo	Papilífero	Fukata - 1987
1	F	11	Eutireoidismo	Folicular	Nagai - 1987
1	F	25	Hipertireoidismo	Papilífero	De Rosa - 1990
1	F	69	Eutireoidismo	Folicular [7]	Intenzo - 1990
1	F	39	Eutireoidismo	Papilífero [8]	Michigishi - 1992
1	F	42	Hipertireoidismo	Folicular [9]	Vieira Filho - 1992

A biópsia de nódulos por agulha impõe-se como modalidade pouco agressiva e que proporciona razoável informação sobre sua natureza histológica. Esta tem sido a tendência atual [2], que deve ser estendida aos nódulos quentes de maneira mais sistemática.

Vale ressaltar que a despeito do Ca medular derivar das células C ou parafoliculares da tireóide, por sua vez derivadas das cristas neurais, não havia tecido tireoideano diferenciado nas metástases cervicais ou pulmonares. Este aspecto já foi apontado por Nusynowitz e cols. [10] em pacientes de 53 anos com metástases pulmonares de CMT, cuja histologia não mostrou tecido tireoideano original; no entanto as metástases captavam o <sup>131</sup>I, sendo isto utilizado com finalidade terapêutica na dose de 327 mCi.

Kruseman e cols. [11] já haviam preconizado que o <sup>131</sup>I terapêutico para ablação de tecido tireoideano residual pós-tireoidectomia de CMT diminui a taxa de recidiva tumoral. Helman e cols. [12], por outro lado, demonstraram resposta à radiação ionizante de <sup>131</sup>I pelo declínio dos níveis de tireocalcitonina em pacientes com tecido remanescente pós-cirurgia de CMT. Entretanto admitiam que este efeito ocorreria por concentração do <sup>131</sup>I nas células foliculares do tecido residual e irradiação por proximidade das células parafoliculares que se comportassem como radiosensíveis. Posteriormente foi caracterizada a captação do iodo em metástases puras de CMT [10, 13] com resposta parcial da atividade tumoral em

metástases pulmonares e ósseas respectivamente, à semelhança do presente caso. Admite-se que neste relato os níveis de tireoglobulina estivessem elevados pela existência de tecido normal no leito tireoideano cervical [14] e que a calcitonina não estivesse definitivamente elevada por não ter sido realizado o teste com infusão de cálcio (embora o nível basal fosse de valor limítrofe - 15).

Mais recentemente foi descrito o carcinoma insular da tireóide, que corresponde à linhagem celular de carcinomas pouco diferenciados, com curso clínico menos agressivo que os anaplásicos e com agrupamentos de células tumorais insulares [16]. Parte significativa destes tumores acumula o radioiodo e pode se beneficiar do <sup>131</sup>I terapêutico. Isto levou às observações de Nusynowitz, em editorial [17], que, embora o radioiodo seja indicado basicamente para os tumores diferenciados, papilífero e folicular, pode ter utilidade ainda: a) no carcinoma insular; b) medular; c) anaplásico de pequenas células, quando houver evidência positiva de retenção do iodo. Isto, obviamente, dentro da abordagem terapêutica multimodal, que inclui cirurgia, radioterapia, quimio e radioiodoterapia. A consequência prática destas observações nos leva a considerar que a investigação da retenção do radioiodo deve ser extensiva aos tumores considerados não captantes, como o anaplásico e medular.

Já foi demonstrado que a captação do radioiodo pelo CMT não sofre organificação, visto que é precipitado

para fora das células parafoliculares quando efetuado o teste de perclorato [10, 18]. A meia-vida biológica, que traduz sua retenção efetiva para finalidade terapêutica, parece obedecer a modelo exponencial de dois componentes: a) rápido:  $t_{1/2} = 0,62$  dias; lento  $t_{1/2} = 7,95$  dias [10]. Embora não tenhamos realizado a curva de retenção, o acompanhamento cintilográfico pós-dose terapêutica mostrou padrão de decaimento biológico similar ao referido acima, quando as imagens foram obtidas até oito dias após. Isto resultou, em termos práticos, em nível de irradiação similar àqueles proporcionados nos tumores diferenciados.

As considerações aqui efetuadas sugerem que: 1) a associação de bócio nodular autônomo e carcinoma da tireóide é mais freqüente do que se supunha; 2) a abordagem do nódulo tireoideano deva ser eminentemente cirúrgica, mesmo quando "quente" à cintilografia; 3) tumores não diferenciados podem se beneficiar da terapia do  $^{131}\text{I}$ , como o medular, caso capturem o iodo.

### Summary

*The authors presents a case of woman 55 years old that showed medullary carcinoma of the thyroid associated with an autonomously functioning nodule. She developed a pulmonary metastase with radioiodine uptake; subsequently was treated successful with 176mCi of  $^{131}\text{I}$ . Despite the rarity of this association, they suggests that not nodules must have a surgical approach and the treatment with radioiodine must be considered as an alternative in metastases that uptakes  $^{131}\text{I}$ .*

**Key words:** *autonomously functioning nodule; medullary carcinoma of the thyroid; metastase radioiodine uptake; treatment with  $^{131}\text{I}$*

### Referências bibliográficas

- DE GROOT L. Thyroid neoplasia. In: De Groot L et al, editors. Endocrinology. New York, Grune and Stratton, Vol. 1, 1979: 509-521.
- NICOLAU W. Tireotoxicose. In: Wajchenberg BL, editor. Tratado de Endocrinologia Clínica. São Paulo, Roca, 1982: 394-396.
- SMITH M, McHENRY C, JAROSA H et al. Carcinoma of the thyroid in patients with autonomous nodules. Ann Surg 1988; 54(7): 448.
- CROON RD, THOMAS CG, REDDICK RL et al. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. Surgery 1987; 102(6): 110-11.
- ROSLER H, WIMPFHEIMER C, RUCHTI C et al. Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer. Nukl Med 1984; 23(6): 293.
- DE ROSA G, TESTA A, MAURIZI M et al. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. Eur J Nucl Med 1990; 17: 179.
- INTENZO CM, PARK CH, COHEN SN. Thyroid carcinoma presenting as an autonomous thyroid nodule. Ci Nucl Med 1990; 15: 313.
- MICHIGISHI T, MIZUKAMI Y, SHUKE N et al. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid graves disease. J Nucl Med 1992; 3: 2024.
- VIEIRA FILHO JPB, CERVANTES O, TAKAHASHI MH et al. Índia xavante com bócio nodular tóxico associado a carcinoma folicular. Arq Bras Endoc Metabol 1992;
- NUSYNOWITZ ML, POLLARDE, BENEDETTO AR et al. Treatment of medullary carcinoma of the thyroid with I-131. J Nucl Med 1982; 143-146.
- NIEUWENHUIJZEN-KRUSEMAN AC, BUSSEMARER JK, FROLICH M. Radioiodine in the treatment of hereditary medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59(3): 491-494.
- HELMAN DE, KARTCHNER M, VAN ANTWERP JD et al. Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48(3): 415-455.
- MICHAEL BE, FOROUHAR FA, SPENLER RP. Medullary thyroid carcinoma. Effects of iodine-131 therapy and lithium administration. Ci Nucl Med 1985; 10(4): 274-279.
- RYFF-DE LECHE A, STAUB J, KOHLER-FADEN R et al. Thyroglobulin production by malignant thyroid: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. Cancer 1986; 54(6): 1145-1153.
- OISHI S, SHIMADA T, TAJIRI J et al. Elevated serum calcitonin levels in patients thyroid disorders. Acta Endocrinol 1984; 107(4): 476-481.
- JUSTIN EP, SEABOLD JE, RODINSON RA et al. Insular carcinoma: a distinct thyroid carcinoma with associated iodine-131 localization. J Nucl Med 1991; 32: 1358-1363.
- NUSYNOWITZ ML. Editorial: Differentiating anaplastic thyroid carcinomas. J Nucl Med 1991; 32: 1363-1364.
- PARTHASARATHY KL, SHIMAOKA K, BAKSHI SP et al. Radiotracer uptake in medullary carcinoma of the thyroid. Clin Nucl Med 1980; 5: 45-48.