

Tamotsu Yokozawa

O LINFOMA PRIMÁRIO DA TIREÓIDE é uma neoplasia rara e representa 2% dos tumores malignos da tireóide (1,2). Este tumor se origina dos linfócitos B (3) e raramente das células T. Quase todos os casos ocorrem associados à tireoidite de Hashimoto com ou sem hipotireoidismo (4-10). Para o diagnóstico do linfoma da tireóide pode ser utilizado a punção aspirativa por agulha fina (7,11-13), biópsia por agulha grossa (9) ou biópsia a céu aberto (14-17). Em adição, a imunocitoquímica, utilizando anticorpo monoclonal específico para células B (18) e a análise de citometria de fluxo (19) ajudam a confirmar o diagnóstico. Além disso, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética da tireóide ajudam a estagiar a extensão da doença (20,21). Descreveremos a seguir nosso método diagnóstico e de tratamento baseado no seguimento de 155 casos tratados no Kuma Hospital desde 1963 até o momento.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados um total de 155 casos de linfoma da tireóide no Kuma Hospital, Kobe, Japão, sendo 38 homens e 117 mulheres. As idades variaram de 26 a 82 anos, com média de 60 (mais ou menos 12 anos). O diagnóstico final do linfoma de tireóide foi feito baseado no exame histológico de tecidos tireoidianos obtidos por biópsia a céu aberto.

Kuma Hospital

Exame dos tecidos

O diagnóstico citológico de linfoma da tireóide se baseou nos achados de infiltração monomórficas de células linfóides pobremente diferenciadas (13). Os critérios histológicos para o diagnóstico incluíram a natureza monomórficas dos linfócitos, infiltrado de linfócitos ao redor do endotélio dos vasos e esfacelamento da arquitetura com destruição das estruturas foliculares (22). O grau de malignidade foi classificado, de acordo com o método da *working formulation* (23), em três grupos de prognóstico: baixo, intermediário e alto grau de malignidade, baseado na morfologia do tumor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos Clínicos

O linfoma primário da tireóide ocorreu 2,5 vezes mais em mulheres que em homens. O pico de incidência esteve entre 50 a 80 anos de idade. Em contraste, os carcinomas papilíferos e foliculares foram observados em pacientes entre 20 a 60 anos de idade (24). Portanto, o linfoma ocorre em uma população mais idosa que os carcinomas bem diferenciados da tireóide. A irradiação da cabeça e pescoço é um fator que predispõe ao surgimento dos cânceres diferenciados da tireóide, mas não se sabe se a irradiação do pescoço é um fator de risco para o linfoma da tireóide. A infecção pelo vírus HIV tem sido associado com linfoma da tireóide (25). Nenhum dos nossos pacientes tinha história de irradiação prévia do pescoço ou infecção pelo

Recebido em 29/6/98
Revisado em 24/7/98
Aceito em 28/7/98

vírus HIV. Alguns dos nossos pacientes tinham infecção pelo vírus Epstein Baar (26), sugerindo que o vírus possa estar relacionado com o surgimento do linfoma em alguns casos. Os sintomas do linfoma da tireóide estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Sintomas do linfoma da tireóide em 155 pacientes.

Sintomas	%
Bócio	100
Bócio difuso	(57)
Bócio nodular	(43)
Rápido crescimento do bócio	81
Dispneia	7
Paralisia do nervo recorrente	5
Febre	2

Uma das principais características dos pacientes com linfoma da tireóide foi a associação com a tireoidite de Hashimoto com ou sem hipotireoidismo.

Em nosso estudo 68% dos pacientes apresentavam anticorpos anti-microsomais positivos. A associação com tireoidite de Hashimoto tem sido relatada em 27 a 100% dos pacientes (5). Nos 65 pacientes que tiveram o tecido peritumoral examinado, havia evidência histológica de tireoidite de Hashimoto. Nossos achados estão de acordo com Ansocomb (5) que relatou 100% de incidência de tireoidite de Hashimoto em pacientes com linfoma da tireóide; 45% dos nossos pacientes apresentavam hipotireoidismo clínico ou subclínico. A incidência de hipotireoidismo foi mais alta em nosso estudo quando comparada a de outros autores. Isto se deve à inclusão do hipotireoidismo subclínico. Tivemos um paciente com doença de Graves que apresentou linfoma da tireóide descoberto incidentalmente em exame histológico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de linfoma da tireóide deve ser suspeitado em pacientes com tireoidite de Hashimoto que apresentam crescimento rápido do bócio. Baseado em nossa experiência, recomendamos os seguintes procedimentos para avaliação inicial: ultra-som da tireóide e PAAF.

O ultra-som da tireóide é muito útil para detectar e diagnosticar o linfoma da tireóide. O linfoma da tireóide, ao ultra-som, geralmente apresenta-se como uma lesão nodular acentuadamente hipoecóica (pseudo cisto) ou com um padrão de crescimento "brocoli-like" em 93% dos pacientes. Em nossa experiência, somente 11% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto sem linfoma apresentaram esse padrão. A lesão pseudo cística deve ser o local escolhido para a PAAF.

O estudo citológico demonstrou abundante quantidade de linfócitos monomórficos. No entanto, a diferenciação entre tireoidite de Hashimoto e linfoma da tireóide pode ser difícil em alguns casos, particularmente quando o linfoma é de baixo grau de malignidade. Quando o número de células obtidas pela biópsia é pequena e o tamanho dos linfócitos varia de tamanho, o diagnóstico provável é de tireoidite de Hashimoto. Quando a quantidade de células obtidas é maior e não há variação do tamanho dos linfócitos o diagnóstico provável é de linfoma de tireóide. De 83 pacientes submetidos a PAAF, 65 pacientes tiveram o diagnóstico correto, 10 pacientes com resultado duvidoso e 8 pacientes sem evidência de malignidade. Portanto, 90% dos pacientes com linfoma da tireóide tiveram diagnóstico correto pela PAAF. Tivemos também 4 casos suspeitos de linfoma ao exame citológico que, após a biópsia a céu aberto, tiveram diagnóstico de tireoidite de Hashimoto. Quando o exame ultrasonográfico e o exame citológico são inconclusivos, recomendamos a biópsia a céu aberto ou a repetição da PAAF mensalmente. O propósito da biópsia a céu aberto é confirmar o diagnóstico citológico e determinar o grau de malignidade. O exame imunohistoquímico com o anticorpo monoclonal para células B pode ser utilizado para confirmar o diagnóstico (18, 27).

Estadiamento do linfoma da tireóide

Como em outros linfomas, o estadiamento é importante para estabelecer o prognóstico e determinar o local para radioterapia. A tomografia, MRI e a cintilografia com gallium 67 do tórax e abdômen é recomendado após o diagnóstico do linfoma.

TRATAMENTO

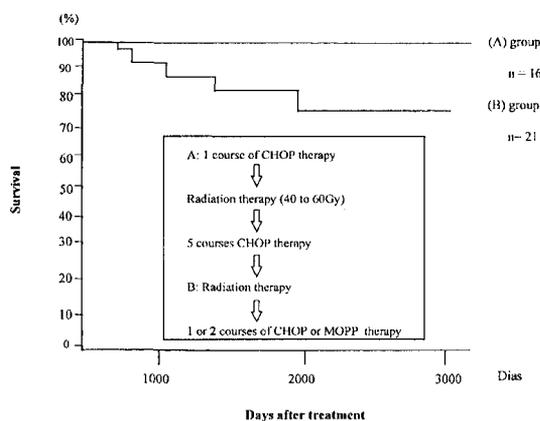
O tratamento do linfoma da tireóide não está bem estabelecido e as recomendações para o tratamento incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou combinações dos três métodos (8,17,28-30). Em nossa série, um grupo de pacientes se submeteu a radioterapia e mais 6 ciclos de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisolona (CHOP) e apresentou sobrevida de 100% em 8 anos. Um outro grupo de pacientes que se submeteu a radioterapia e um ou dois ciclos de CHOP ou mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazine e prednisolona (MOPP), apresentou sobrevida de 75% em oito anos. A adição de 6 cursos de CHOP terapia melhorou a sobrevida dos pacientes.

PROGNÓSTICO

A presença de alto grau histológico de malignidade, idade avançada, extensão extra-tireoideana e metástases à distância são sinais de mau prognóstico (1,8,17). Nosso estudo sugere que o diagnóstico precoce e o tratamento imediato é importante para o prognóstico, além da escolha da terapia.

Em resumo, o linfoma da tireóide apresenta-se como uma massa de crescimento rápido em pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto e idade avançada.

Tabela 2. Survival curves of patients treated with two different methods



REFERÊNCIAS

1. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphoma of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. **Cancer** 1986;58:100-4.
2. Staunton HD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancers. **Br Med J** 1973;4:532-5.
3. Aozaka K, Ueda T, Katagiri S, Matsuzuka F, Kuma K, Yonezawa T. Immunologic and immunohistologic analysis of 27 cases with thyroid lymphomas. **Cancer** 1987;60:969-73.
4. Kato I, Tajima K, Aozasa K, Matsuzuka F, Kuma K, Tomioka S. Chronic thyroiditis as a risk factor of b-cell lymphoma in the thyroid gland. **Jpn J Cancer** 1985;76:1085-90.
5. Anscombe 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. Aozasa K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. **Acta Pathol Jpn** 1990;40:459-68.
7. Grimely RP, Oates GD. The natural history of thyroid lymphoma. **Br J Surg** 1980;67:475-7.
8. Tupchong L, Phil D, Hughes F, Harmer CL. Primary lymphoma of the thyroid gland: clinical features, prognostic factors, and results of treatment. **Int J Radiation Oncol**

Biol Phys 1986;12:1813-21.

9. Hamburger JI, Miller M, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. **Ann Intern Med** 1983;99:685-93.
10. Rasbach DA, Mondeschein MS, Harris NL, Kaufman DS, Wang C. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of twenty cases. **Surgery** 98:1166-70.
11. Willems JS, Lowhagen T. The role of fine needle aspiration cytology in the management of thyroid diseases. **Clin Endocrinol Metab** 1981;10:267-73.
12. Matsuda M, Sone H, Koyama H, Ishiguro S. Fine needle aspiration cytology of malignant lymphoma of the thyroid. **Diagn Cytopathol** 3:244-9.
13. Kini SR. Malignant lymphoma. In: Guides to Clinical Aspiration Biopsy Thyroid. Kleinets (ed) Igaku-Shoin, New York, 1987 p. 275-94.
14. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid. A clinical pathological study of 35 patients including ultra-structural observation. **Cancer** 1977;39:1587-602.
15. Heimann R, Vannineuse A, De Sloover C, Dor P. Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: a clinicopathological review in the light of the Kiel classification for malignant lymphomas. **Histopathology** 1978;2:201-13.
16. Mather R, Taylor CR, Terry R, Lukes RJ. Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid. A clinical pathological review of 29 cases applying the Lukes-Collins classification and immunoperoxidase method. **Virchows Arch Pathol Histol** 1979;383:293-317.
17. 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.
18. Samaan NA, Ordonez NG. Uncommon types of thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1990;19:637-46.
19. Zirker T, Baybick JH, Vincent JL, Gary BS, Smith J, Siegal GP. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in lymphomas of the thyroid. **Head Neck Surg** 1988;10:324-9.
20. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J, Arisawa J, Hamada S, Ikeda H, et al. Primary thyroid lymphoma: comparison of CT and US assessment. **Radiology** 1989;439-43.
21. Takashima S, Ikezoe J, Morimoto S, Harada K, Kozuka T, Matsuzuka F. Case report. MRI imaging of primary thyroid lymphoma. **J Comput Assist Tomogr** 1989;13:517-8.
22. Campagno J, Oetel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid: a clinicopathological study of 24 cases. **Am J Clin Pathol** 1980;74:1-11.
23. National Cancer Institute. NCI-sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. **Cancer** 1982;49:2112-35.
24. Hirabayashi RN, Lindsay S. Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1961;21:1596-610.
25. Portlock C. Non-Hodgkin lymphoma. **Cancer** 1990;65:718-22.

-
26. Matsubayashi S, Tamai H, Morita T, Mori K, Katsuka T, Matsuzuka F, et al. Malignant lymphoma of the thyroid and Epstein-Barr virus. **Endocrinol** 1989;3:343-8.
27. Voigt J, Delsol G. Diagnostic features of primary malignant lymphoma of the thyroid with monoclonal antibodies. **Cancer** 1988;61:1852-61.
28. Chak LY, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS. No-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. **Cancer** 1981;48:2712-6.
29. Sirota DS, Segal RL. Primary lymphoma of the thyroid gland. **JAMA** 1979;242:1743-6.
30. Blair TJ, Evans RG, Buskirk SJ, Banks PM, Earle JD. Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma. **Int J Radiation Oncol Biol Phys** 1985;11:365-70.

Endereço para correspondência:

Tamotsu Yokozawa
Kuma Hospital
8-2-35, Shimoyamate - Dori
Chuo-Ku, Kobe 650, Japan