

Hospital General Docente Comandante Pinares, San Cristóbal. Artemisa. Cuba

Linfoma primario de tiroides. Presentación de un caso

*Humberto Gámez Oliva *; Daniel Ford Revol**; Orlando Mesa Izquierdo***; Gelvy Travieso Peña****; Kenia M Piloto Tomé******

* Especialista de I Grado en Oncología. Prof. Asistente. HGD Cdte. Pinares

** Especialista de I Grado en Endocrinología. Prof. Asistente. HGD Cdte. Pinares

*** Especialista de I Grado en Cirugía General. Prof. Asistente. HGD Cdte. Pinares

**** Licenciada en Enfermería. Prof. Instructor. HGD Comandante Pinares

***** Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Prof. Instructor. HGD Cdte. Pinares

gamez02@princesa.pri.sld.cu

Maceo # 104 Santa Cruz, San Cristóbal, Artemisa, Cuba.

2011

“Año 53 de la Revolución”

Resumen

El linfoma primario de tiroides es un tumor muy poco frecuente. Constituye menos del 1% de todos los linfomas y alrededor del 2% de los linfomas extranodales no Hodgkin. El diagnóstico clínico de esta neoplasia maligna tiroidea es excepcional. Reportamos paciente femenina de 41 años de edad que ingresó con el diagnóstico de un nódulo de tiroides, se le realizaron dos BAAF informándose bocio nodular indicándose tratamiento con levotiroxina sódica a dosis supresiva (2 tabletas diarias) con el objetivo de disminuir o inhibir el crecimiento del nódulo, comenzó a presentar un crecimiento rápido del nódulo dando sensación de ahogo, se decide operar el 11 de junio de 2008 realizándole una tiroidectomía total. El resultado de la biopsia informó linfoma no Hodgkin con patrón folicular grado II, se realizó inmunohistoquímica: CD5+, CD20+, KI67+, positivo un 40%, tomografía axial computarizada de mediastino y ultrasonido de abdomen que no aportaron datos positivos. Se clasificó estadio IaE. La paciente fue tratada con 8 ciclos de quimioterapia y radioterapia 30Gy, presentó una evolución favorable, se encuentra en remisión.

Palabras Claves: Linfoma primario de tiroides, linfoma no Hodgkin.

Abstract.

Thyroid primary lymphoma. Case presentation.

The Thyroid lymphoma (TL) is less frequent than others. It constitutes less than 1 % of all lymphomas and about 2 % of Non- Hodgkin extra nodal lymphomas. The clinic diagnosis of this thyroid malignant neoplasia is unique. We reported a female patient of 41 years old admitted with a thyroid node. There were carried out two FNAB and a nodular goiter was found. A treatment with sodic levotiroxine was indicated, with the aim of diminish or avoid the growth of the node. Then in May 2008 the patient reported a fast growing with a feeling of breathlessness performing a complete thyroectomy in June 11Th. 2008. The result of the biopsy showed a Non- Hodgkin lymphoma with a follicular pattern grade II; an inmuno- hytochemistry was carried out: CD 5+, ; CD 22+, ; K 167+, positive a 40 %, a Computerized Axial Tomography of the mediatimun and an abdominal Ultrasaound were performed and the results were negatives. It was classified stage 1aE. The patient was treated with 8 cycles of CHOP and radio therapy 30 Gy. The patient presents a favorable evolution. Nowadays the patient is well and healthy.

Key words: Non- Hodgkin lymphoma, Thyroid lymphoma.

Introducción

El linfoma primario de tiroides (LPT) es un tumor muy poco frecuente. Constituye menos del 1% de todos los linfomas y alrededor del 2% de los linfomas extranodales no Hodgkin^{1,2}. El diagnóstico clínico de esta neoplasia maligna tiroidea es excepcional dado su baja incidencia y la ausencia de características clínicas específicas, ya que comparte varios síntomas y signos con otras patologías tiroideas más habituales. Por tal motivo, el diagnóstico se realiza siempre posterior a una biopsia³.

Para plantear el diagnóstico de LT como primario, éste debe afectar exclusivamente la glándula tiroides y eventualmente los linfonodos regionales, siendo requisito indispensable descartar infiltración en otra ubicación.

La mayor cantidad de linfomas primarios de tiroides son no Hodgkin principalmente del tipo difuso de células grandes o inmunoblásticos⁴⁻⁶, siendo excepcional que la enfermedad de Hodgkin comprometa primariamente la glándula^{7,8}.

El tratamiento de los LPT incluye la radioterapia y/o quimioterapia dependiendo del estadio de la enfermedad y del subtipo histológico, y una eventual cirugía con el objeto de descomprimir la tráquea u otros órganos cervicales, de ser necesario el proceder⁶.

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso clínico de una paciente que presenta un linfoma no Hodgkin tiroideo tratado en nuestro hospital y discutir algunos aspectos de esta infrecuente e interesante enfermedad.

Paciente femenina de 41 años de edad con antecedentes de salud que en junio de 2007 ,acude a consulta de endocrinología por presentar aumento de volumen del lóbulo derecho del tiroides donde se palpa tumoración de aproximadamente 2 cm,consistencia firme ,bordes bien definidos, que se moviliza con la deglución ,no doloroso, sin adenopatías regionales ,se indicó ultrasonido de tiroides que informa imagen de baja ecogenicidad de 18 x 11mm con halo de seguridad y sin calcificaciones, estudio de función tiroidea (TSH, T3, T4) normal y 2 BAAF con diagnóstico de bocio nodular ,indicándose tratamiento con levotiroxina sódica a

dosis supresiva (2 tabletas diarias) con el objetivo de disminuir o inhibir el crecimiento del nódulo, a partir de mayo de 2008 comenzó a presentar un crecimiento rápido del nódulo, dando sensación de cuerpo extraño a nivel de la porción superior de esófago, se le realizó: Hemoglobina: 11.4g/l, Hematocrito: 0.35l/l, Leucocitos: 6.6x10g/l, Plaquetas: 285x10g/l, Velocidad de sedimentación globular: 16 mm/h, Fosfatasa alcalina: 159 u/l, Colesterol: 3.6 mmol/L, Triglicéridos: 0.6 mmol/L, Glicemia: 3.3 mmol/L, Creatinina: 65 umol/L, TGP: 10.6 u/l.

Ecografía tiroidea que reveló una masa en región ántero lateral del cuello, sugerente de neoplasia de origen tiroideo.

La radiografía de partes blandas de cuello mostró compresión de tráquea.

TAC de mediastino: no se visualizan adenopatías mediastinales, ni otras alteraciones intratorácica.

US de abdomen: no alteraciones en abdomen superior ni adenopatías intra abdominales.

No presentaba síntomas B (sudoraciones nocturnas, escalofríos, fiebre prolongada, prurito). Interconsultada por cirugía, encontrando al examen físico una gran masa en región anterior del cuello, de aproximadamente 15 x 8 cm., indolora, leñosa, de bordes definidos, no fija a planos profundos, sin adenopatías, que dificultaba significativamente la respiración y deglución. Se decidió operar el 11 de junio de 2008 con el diagnóstico clínico de un carcinoma de tiroides. Le realizaron exéresis del nódulo y biopsia por congelación la cual informó positivo de células neoplásicas, realizándose seguidamente tiroidectomía total.

El resultado de la biopsia por parafina de tiroides informa Linfoma No Hodgkin con patrón folicular grado II, (figura1) Microfotografía de tiroides donde se observó un patrón ganglionar de crecimiento nodular. Las células neoplásicas se parecen mucho a las células B normales de los centros germinales. Además se observó, área extensa de fibrosis que hace este patrón nodular (hematoxilina eosina x40) La figura 2 corresponde a microfotografía en lente de 40 donde se observan células pequeñas con contornos nucleares irregulares o hendidos y citoplasma escaso, centrocitos, células pequeñas hendidas. (Hematoxilina-eosina, x 40). Se realizó inmunohistoquímica en el centro de referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras: CD5+, CD20+, KI67 positivo un 40%.

Medulograma reveló hiperplasia medular global y la biopsia de médula ósea mostró rangos histológicos normales para la edad, en el momento de realizar el estadiamiento inicial de la enfermedad linfoproliferativa. Se clasificó estadio IaE. Se planificó tratamiento con quimioterapia esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona), ocho ciclos terminando el 22 de enero de 2009. Se le realizó chequeo de reevaluación encontrándose remisión de la enfermedad, se continúa seguimiento cada 3 meses por oncología y en reconsulta del 20 de abril de 2009 se encontró al examen físico una adenopatía cervical derecha, se indicó BAAF del ganglio informando linfoma no hodgkin (persistencia tumoral, aparece antes de los 6 meses de terminado el tratamiento), Rx. de tórax y US de abdomen negativos se le indicó radioterapia sobre ganglio cervical recibiendo 30Gy. Como efectos adversos presentó radiodermatitis de la zona irradiada, que fueron tratadas con medidas específicas sin complicaciones adicionales. Se reevalúa nuevamente apreciándose remisión completa, se sigue cada 3 meses En consulta el día 20 de diciembre de 2010, realizada por oncología, no se encontraron evidencias de enfermedad activa (examen físico, Rx. de tórax, US de abdomen y estudio hematológico normales). Actualmente se encuentra bien, controlada de su enfermedad e incorporada a su trabajo. Seguimiento cada 4 meses por oncología, tratamiento levotiroxina sódica (2 tabletas diarias). Se le comunica por los autores que será publicado su relatorio médico por lo infrecuente que resulta esta enfermedad, dando su aprobación, guardando confidencialidad y respeto al respecto.

DISCUSIÓN

El linfoma de la glándula tiroides representa un porcentaje bajo dentro de todos los cánceres tiroideos³. En nuestro hospital en los últimos 5 años hemos diagnosticado 48 pacientes con cáncer de tiroides, encontrando sólo este caso de LPT que motiva esta comunicación, de escasa frecuencia en la provincia de Artemisa así como en Cuba y el mundo.

El LPT puede presentarse en un amplio margen de edad, sin embargo, es más frecuente en pacientes mayores de 50 años y es poco habitual que ocurra en niños^{6,10}. Predomina en mujeres existiendo una relación de 3:1. La forma de presentación más habitual es la aparición de una masa cervical, indolora, de

crecimiento rápido, usualmente relacionada con pacientes que portan bocio de larga evolución o que tienen historia anterior de tiroiditis linfocítica crónica. Muchas veces el diagnóstico es hecho posterior a una tiroidectomía realizada con la sospecha de carcinoma indiferenciado de tiroides¹¹.

La asociación de tiroiditis linfocítica crónica y linfoma tiroideo es bien conocida, reportándose que aproximadamente en el 67% de los linfomas tiroideos se encuentra concomitantemente una tiroiditis crónica, lo cual avala la hipótesis de la estrecha relación patogénica que existiría entre las enfermedades inmunoproliferativas y autoinmunes¹. El LPT puede estar restringido sólo al tiroides, invadir los tejidos vecinos o comprometer los linfonodos regionales. Cuando el crecimiento es súbito y la glándula alcanza gran tamaño puede provocar importante compresión traqueal o laríngea, lo que explica las dificultades para la respiración y deglución, manifestaciones clínicas encontradas en la paciente^{12,13}. La mayoría de los pacientes son eutiroideos y el cintigrama tiroideo manifiesta uno o más nódulos fríos¹⁴. El tumor es sólido de color blanco con aspecto de carne de pescado, en el examen macroscópico. Los carcinomas anaplásicos del tiroides y carcinomas de células pequeñas primarios o metastásicos constituyen diagnóstico diferencial del LPT⁷. La citología por punción aspirativa (BAAF) tiene un rendimiento limitado en el diagnóstico de los LT, debido a la dificultad que existe para diferenciarlos de la tiroiditis linfocítica crónica y del carcinoma indiferenciado de tiroides, coincidiendo con el caso que se presenta que no fue de utilidad para el diagnóstico al igual que lo que encontramos en la literatura^{7,11}.

La elevada coexistencia de tiroiditis linfocítica crónica y LPT es un elemento adicional de dificultad para interpretar los hallazgos citológicos. Todo esto hace plantear como necesario realizar la biopsia abierta con el fin de obtener una cantidad suficiente de tejido tumoral que permita el diagnóstico exacto de LPT y el subtipo histológico además de permitir realizar exámenes inmuno histoquímicos que complementan el diagnóstico. El Inmuno fenotipo de estas células tumorales expresan: CD19, CD20, CD10 en este caso se confirmó CD5 Y CD20 positivo, además de Ki 67 positivo en un 40%.¹⁴

El tratamiento de los LPT es controversial. En general, pueden ser tratados mediante quimioterapia y/o radioterapia. Algunos autores comunican que la resección quirúrgica del tumor seguida de radioterapia postoperatoria se asocia con un buen pronóstico.¹⁵

La paciente se trató siguiendo los protocolos de tratamiento para esta enfermedad y se usó la radioterapia solo para tratar la enfermedad persistente, otros autores son del criterio de usar como adyuvancia solamente la radioterapia.¹⁵

Los pacientes con enfermedad extratiroidea, ya sea por extensión directa o compromiso nodal regional, pueden considerarse que tienen enfermedad sistémica y en estos casos el mejor resultado terapéutico se obtiene mediante la combinación de quimioterapia y radioterapia.¹⁵

El rol principal de la cirugía es establecer un diagnóstico de certeza a través de una biopsia adecuada y reseca el tumor cuando está limitado a la glándula coincidiendo con la intervención realizada a la paciente (tiroidectomía total). Cuando existe compromiso extraglandular masivo no está indicada la tiroidectomía amplia y la cirugía debe limitarse a la biopsia salvo que exista compresión de la vía aérea superior donde procede la istmectomía descompresiva, o la reducción de la masa tumoral cuando no existe una rápida respuesta primaria a la quimioterapia¹⁶.

El pronóstico de los LPT depende fundamentalmente del tipo histológico y del estadio en que se diagnostique la enfermedad⁶. En el caso de los linfomas no Hodgkin, es mejor en los linfomas intratiroideos y en los linfomas de células grandes comparativamente con los que sobrepasan la cápsula tiroidea y los linfomas inmunoblásticos^{11,17}. La supervivencia a 5 años en los intratiroideos es mayor del 75%, en los extratiroideos de alrededor de 35 a 40% y en los diseminados baja al 5%¹⁰.

En cuanto a la genética existe una translocación 14; 18 que produce yuxtaposición del locus IgH del cromosoma 14 y del locus BCL2 del cromosoma 18. Esta translocación da lugar a una sobreexpresión de la proteína BCL2. Esta proteína se opone a la muerte celular por apoptosis y parece favorecer a las células del linfoma folicular. Es característico que los folículos neoplásicos carezcan de células apoptóticas, no siendo igual en los folículos reactivos los cuales tienen numerosas células B apoptóticas.

Todo esto nos ayuda a hacer el diagnóstico diferencial con otros linfomas y con los folículos reactivos que prestan mucha confusión al patólogo al momento de diagnosticar una biopsia de ganglio linfático. La determinación de la proteína BCL2 es positiva a diferencia de las células B normales de los centros foliculares que son BCL2 negativas, lo cual ayuda como otro aspecto más para mejor diagnóstico. La mayoría de estos Linfomas están formados por células pequeñas hendidas.

Lo infrecuente que resulta este tipo de neoplasia linfoproliferativa en la glándula tiroides, de difícil diagnóstico clínico, motiva a los autores a su comunicación a la comunidad científica.

REFERENCIAS

1. Douglas IF, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid tumors. In: Devita VT, Heliman S, Rosemberg SA (eds). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p 1617-729.
2. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology. Thyroid gland*. St Louis: Mosby-Year Book; 2006. p 493-567
3. Rossi R, Cady B. Undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid gland. In: Cady B. Rossi R (eds). *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia: WB Saunders; 200. p 179-85.
4. Burke JS, Batler JJ, Fuller IM. Malignant lymphomas of the thyroid. A clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 2005; 39: 1587-602.
5. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyacuchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 2005; 58: 100-4.
6. Merino MJ, Sidawy MK. The thyroid gland. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ (eds). *Principles and practice of surgical pathology and citopathology*. New York: Churchill Livingstone; 2007. p 2665-708.
7. Feigin GA, Buss DH, Paschal B, Woodruff RD, Myers RT. Hodgkin's disease manifested as a thyroid nodule. *Hum Pathol* 2002; 13: 774-6.
8. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Atlas of tumor pathoiogy. Tumors of the thyroid gland*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2005. p 267-78.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A Revised European American Classification of Lymphoid Neoplams: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 84: 1361-92.
10. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphomas and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 2006; 74: 1-11.
11. Hamburger JI, Miller M, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Int Med* 2005; 99: 685-93.
12. Rasbach DA, Mondschein MS, Harris NL, Kaufmann DS, Wang CA. Malignant lymphomas of the thyroid gland. A clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 2005; 98: 1166-70.

13. Rosa P, Johnson E, Barcia P. The Impossible Airway. A plan. *Chest* 2006; 109: 1649-50.
14. Blair TJ, Evans RJ, Buskirk SJ, Banks PM, Earle JD. Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma. *Int J Radiat Biol Phys* 2005; 11: 365-70.
15. Kaplan, Edwin. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz S, Shires T, Spencer F (eds), *Principles of Surgery*. New York, McGraw-Hill 2006: 1685.
16. Devine RM, Edis AJ, Banks PM. Primary lymphoma of the thyroid. A review of the Mayo Clinic experience through 1978. *World J Surg* 2006; 5: 33-8.
17. Woolner IB, McConahey WN, Beharsoh, Black BM. Primary malignant lymphoma of the thyroid. Review of forty six cases. *Am J Surg* 2006; 111: 502-23.

Anexos

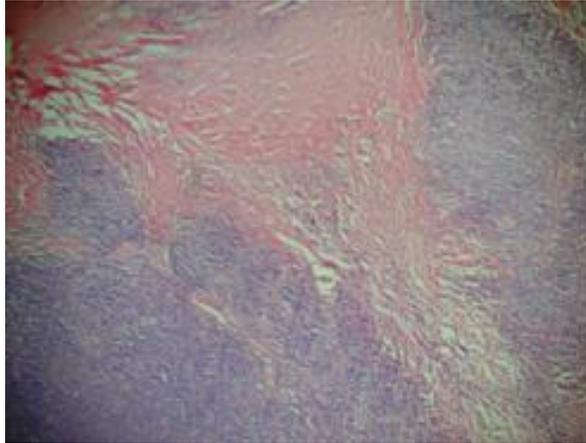


Figura1: Microfotografía en lente de 10 donde se observa tiroides con Patrón ganglionar de crecimiento nodular y fibrosis.

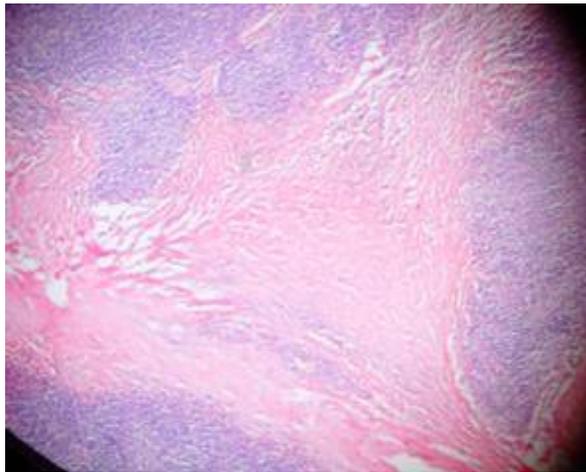


Figura2: Microfotografía en lente de 40 donde se observan células pequeñas con contornos nucleares irregulares o hendidos y citoplasma escaso, centrocitos, células pequeñas hendidas. (Hematoxilina-eosina, x 40).