

Linfoma primario de tiroides: diagnóstico en dos casos clínicos

Gastón Chiganer, Laura Moloeznik, Erika Nebel, Silvana Quiroga, María Susana Olguín, Oscar Brunás, Sandra Sarancone, Marta Alarcón, Marcela González García y José Luis Novelli.
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli". Rosario

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 34-38

Resumen

El linfoma primario de tiroides es una patología poco frecuente, que continúa generando dificultades en el diagnóstico. Actualmente, dado el avance en el conocimiento citopatológico y las técnicas de inmunohistoquímica aumentó considerablemente la capacidad de diagnóstico de los mismos. El linfoma primario de tiroides, dado su polimorfismo debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes con bocio de rápido crecimiento. Se presentan dos casos clínicos con formas clínicas disímiles. El primero, con un tumor con invasión extratiroidea se diagnosticó con una punción histológica con aguja gruesa y examen inmunohistoquímico. El segundo, se diagnosticó por el estudio diferido de la pieza quirúrgica de un bocio multinodular.

Palabras clave: linfoma de tiroides, diagnóstico, anatomía patológica, inmunohistoquímica

Summary

Primary thyroid lymphoma: The diagnosis in two clinical cases

Primary thyroid lymphoma is a rare disease that continues to produce diagnostic and therapeutic difficulties. Because of new immunocytochemical staining techniques and increased cytopathologic knowledge, our ability to diagnose thyroid lymphoma has improved drastically over the past decade. Primary thyroid lymphoma says its polymorphism should be considered in all patients with a rapidly enlarging goiter. We report two clinical cases with different forms of presentation. The first, with a tumor with extrathyroid extension one diagnosed with a histological puncture with large bore needle biopsy and immunohistochemical examination. The second was diagnosed by the study deferred from the surgical piece of a multinodular goiter.

Key words: primary thyroid lymphoma, diagnosis, pathology, immunohistochemical

Introducción

El linfoma primario de tiroides (LPT) es una entidad poco frecuente, representando sólo un 2 a 5% de todas las neoplasias malignas de tiroides y de 1 a 2,5% de todos los linfomas¹. El LPT incluye un amplio espectro de subtipos histológicos². La mayoría de los LPT corresponden a linfoma no-Hodgkin de células B³.

La glándula tiroides no contiene tejido linfoide nativo. El tejido linfoide intratiroideo aparece en varias condiciones patológicas, la más evidente es en el curso de patología tiroidea autoinmune, como es el caso de la tiroiditis crónica de Hashimoto⁴. Un porcentaje significativo de

los LPT asientan sobre una tiroiditis autoinmune de base⁵.

En este trabajo se revisó la base de datos con registro de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" por patología tiroidea desde marzo de 1980 hasta Marzo de 2008. Se registraron 2 casos de LPT sobre 1716 pacientes operados (0.1%).

Caso clínico 1

Paciente varón de 48 años que consulta por tumoración tiroidea de consistencia dura, de rápido crecimiento, mayor del lado izquierdo que

produce desviación de la tráquea. TAC: tumoración en región cervical anterior que se extiende hasta la laringe y extensión posterior hasta la columna vertebral. Laboratorio de función tiroidea: normal con anticuerpos antitiroideos negativos. Se le realiza punción aspirativa con aguja fina (PAAF) del lóbulo izquierdo: cuadro citológico de estirpe maligno. Se solicita punción biopsia con aguja gruesa, a los fines de la evaluación histológica e inmunohistoquímica. Se informa: infiltración de glándula tiroides por linfoma difuso no Hodgkin B, con predominio de células grandes. En base al diagnóstico obtenido y a la extensión neoplásica a tejidos peritiroideos, se efectúa tratamiento quimioterápico.

Caso clínico 2

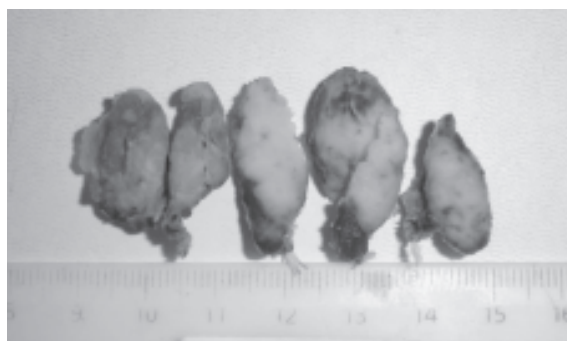
Paciente mujer de 67 años que consulta por bocio multinodular. Ecografía de tiroides muestra lóbulo derecho de 32 x 13 mm con un nódulo de 23 mm y lóbulo izquierdo de 38 x 17 mm con dos nódulos de 8 y 18 mm. Ecografía doppler color que muestra dos nódulos en el lóbulo derecho de 13 y 24 mm de diámetro, destacando circulación periférica y escasa central y un nódulo sólido en el lóbulo izquierdo de 20 mm de diámetro con igual patrón de irrigación. Se realizó una PAAF, la cual fue informada como negativa para células neoplásicas, compatible con tiroiditis (estudio citológico realizado en otro Centro). Laboratorio de función tiroidea: normal y anticuerpos antitiroideos negativos. La paciente se trata quirúrgicamente con el diagnóstico de bocio multinodular; se realiza tiroidectomía total. La anatomía patológica con inmunomarcación informa: extenso compromiso tiroideo por linfoma B, de células grandes, de alto grado, asociado sobre tiroiditis crónica preexistente. La inmu-nomarcación informa: linfoma tiroideo. Se completa la evaluación con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis: negativa.

Macroscopía

Caso clínico 1: espécimen correspondiente a un cilindro biopsico de 2 cm de longitud y 0,2 cm de diámetro, el cual se incluye en su totalidad para estudio histológico.

Caso clínico 2: pieza de tiroidectomía total,

mide 7 x 3 x 2 cm. La superficie externa es irregular, con aisladas adherencias fibrosas. Al corte, el tejido es denso y blanco-grisáceo, de consistencia duro-elástica, con aisladas zonas nodulares mal definidas.



Caso clínico 2: Pieza de tiroidectomía total

Microscopía

La microscopía coincide en ambos especímenes (caso 1 y 2). El tejido glandular muestra extensa infiltración difusa de células atípicas. Las mismas exhiben núcleos mayormente grandes, marcadamente pleomorfos, con cromatina en grumos irregulares, nucleolos conspicuos y mitosis atípicas, situados en citoplasmas de límites mal definidos y tinte antófilo (Figuras 1-2).

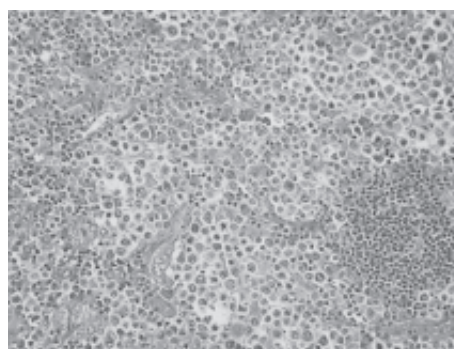


Figura 1. HE x 100

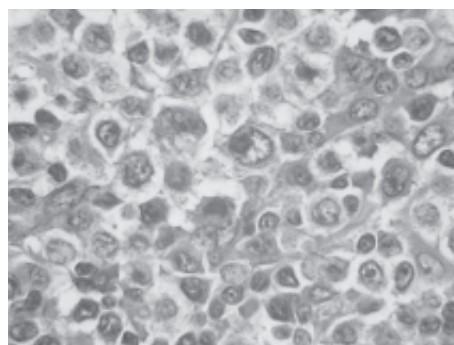


Figura 2. HE x 400

Inmunohistoquímica

Se evidencia Antígeno Común Leucocitario (ACL) positivo, CD20 (L26) positivo, CD3 negativo, Ki67 positivo en un 80% de las células, y negatividad para CD3, CD5 y CD10 (Figuras 3-6).

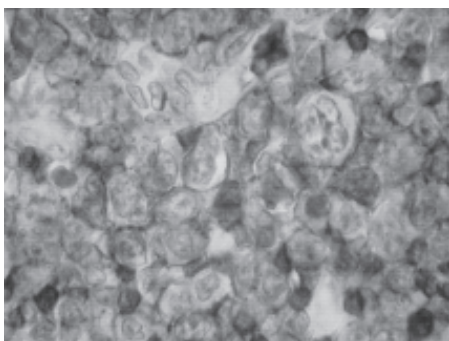


Figura 3. ACL (positivo)

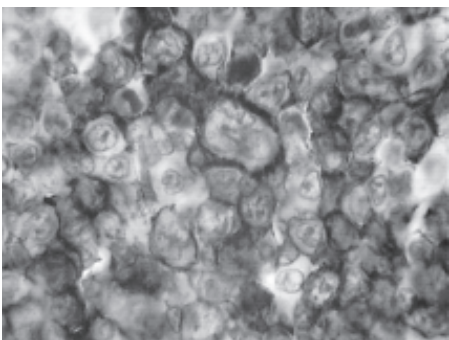


Figura 4. CD 20 (L26) (positivo)

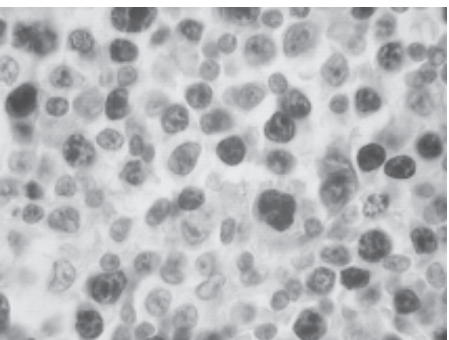


Figura 5. KI 67 (positivo) en el 80% de las células

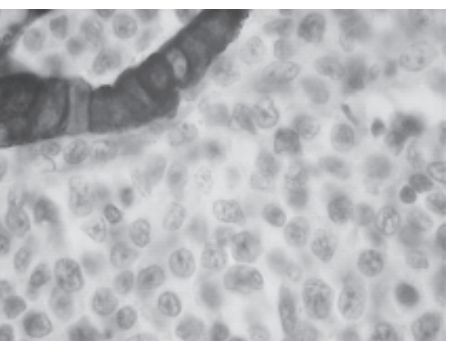


Figura 6. Keratina (negativo)

Diagnóstico

Ambos casos corresponden a linfoma B de células grandes, de alto grado, uno de ellos asociado a tiroiditis crónica de Hashimoto.

Discusión

Los casos clínicos descritos corresponden a un hombre y una mujer respectivamente. La literatura muestra una relación 4/1 a favor de las mujeres⁶, no pudiendo evaluar la significancia estadística debido al bajo número de casos. La edad de presentación reportada es entre 65 y 75 años⁷, algo mayor que en nuestros pacientes.

El patrón histopatológico encontrado, linfoma de células B, corresponde a la variedad más frecuentemente descrita⁸. Ocasionalmente se ha reportado algún caso de linfoma de células T, sobre todo en áreas endémicas para HTLV-1⁹. Del 60% al 80% son linfomas B de células grandes de alto grado, considerándose su origen en el centro folicular. El siguiente subtipo en frecuencia es el linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosa (MALT)¹⁰.

En uno de los casos el LPT se asoció con tiroiditis autoinmune preexistente, lo que está presente en alrededor del 50% de los casos, siendo el único factor de riesgo conocido¹¹. Dentro de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, el riesgo de desarrollar un linfoma tiroideo es 60 veces más frecuente que en los pacientes sin tiroiditis. Por consiguiente, la frecuencia de LPT parece ser más elevada en áreas con alta prevalencia de tiroiditis¹².

La forma clínica de presentación fue diferente en ambos casos. En el primero, como un bocio de consistencia dura, adherido a los tejidos peritiroideos, fijo, de rápido crecimiento, hecho descrito en más del 90% de los casos reportados. Muchos pacientes tienen signos o síntomas de compresión traqueal, esofágica o de otras estructuras del cuello, lo que ocasiona disnea, disfagia, estridor, dolor y edema facial¹³. Estos síntomas comienzan a manifestarse habitualmente algunos meses antes del diagnóstico, aunque en muchos existe una larga historia de bocio asociado a hipotiroidismo previo. Ocasionalmente se presenta como el segundo caso, es decir, como nódulos tiroideos de lento crecimiento.

En el laboratorio no se encuentra ninguna alteración específica para el diagnóstico¹⁴. Algunos pacientes se encuentran hipotiroideos y muchos presentan anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos, indicativos de tiroiditis de Hashimoto¹⁵. En nuestros casos, ambos se presentaron eutiroideos y con anticuerpos negativos.

Los LPT no pueden distinguirse de los carcinomas ni de las tiroiditis por los métodos por imágenes; sin embargo estos estudios ayudan a evaluar la extensión de la enfermedad, planificar la terapéutica y monitorear la respuesta al tratamiento¹⁶. La ecografía y la punción aspirativa son los estudios utilizados para evaluar un tumor de tiroides. En nuestro caso, la ecografía permitió demostrar la presencia de nódulos tiroideos con circulación central y periférica, mientras que la tomografía mostró la gran masa cervical.

La PAAF realizada en el segundo caso clínico (bocio multinodular) no aportó un informe de malignidad (se realizó en otro Centro). El diagnóstico fue confirmado con el estudio de la anatomía patológica diferida de la pieza de tiroidectomía total. En el otro caso, el paciente presentaba un tumor extenso, en éste la punción histológica con aguja gruesa sirvió para hacer el diagnóstico.

El diagnóstico de LPT puede ser sugestivo tras la PAAF, realizada ante sospecha de malignidad. Sin embargo, para su confirmación y categorización debe obtenerse suficiente material histológico. La punción con aguja gruesa o la biopsia excisional, en los casos en que no pueden resecarse por tiroidectomía total, son necesarias a fin de obtener suficiente material para el diagnóstico histológico definitivo, con la complementación de la inmunohistoquímica¹⁷.

En nuestros pacientes la presencia, en el estudio inmunohistoquímico de Antígeno Común Leucocitario (ACL) positivo, CD20 (L26) positivo, CD3 negativo, Ki67 positivo en un 80% de las células, y negatividad para CD3, CD5 y CD10 permitió arribar al diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico (tiroidectomía total) es de utilidad ante cuadros compresivos, especialmente ante el compromiso de la vía aérea. Existe poca evidencia del beneficio quirúr-

gico en pacientes con LPT en estadios avanzados¹⁸.

En nuestros casos se completó el tratamiento con quimioterapia, realizado por los oncólogos clínicos según protocolo para linfoma B de células grandes, de alto grado, primitivo de tiroides.

Conclusión

El LPT es una patología de baja frecuencia; en nuestro caso, menos del 1% (0.1%). Sin embargo, debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes con bocio difuso o nodular de rápido crecimiento.

La PAAF preoperatoria no es suficiente para diagnóstico de LPT. Es necesario obtener material histológico y realizar estudios de inmunohistoquímica para su confirmación y clasificación. En nuestros casos se obtuvieron a través de una punción histológica con aguja gruesa y con la pieza quirúrgica posterior a una tiroidectomía total.

Bibliografía

1. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma. The case for combined modality therapy. *Cancer* 1994; 73: 200-6.
2. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 1-11.
3. 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: 623-39.
4. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 316-23.
5. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 3: 93-9.
6. Pedersen, RK, Pedersen, NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32.
7. Skarsgard, ED, Connors, JM, Robins, RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991; 126: 1199-1204.
8. Logue, JP, Hale, RJ, Stewart, AL, et al. Primary malignant lymphoma of the thyroid: A clinico-pathological analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 929-33.
9. Ohsawa, M, Noguchi, S, Aozasa, K. Immunologic type of thyroid lymphoma in an adult T-cell leukemia

- endemic area in Japan. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 341-4.
10. Tsang, RW, Gospodarowicz, MK, Sutcliffe, SB, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: Prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 599-604.
 11. Holm, LE, Blomgren, H, Lowhagen, T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601-4.
 12. Hyjek, E, Isaacson, PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-26.
 13. Faulkner, A, Maguire, P. Teaching ward nurses to monitor cancer patients. *Clin Oncol* 1984; 10: 383-9.
 14. Junor, EJ, Paul, J, Reed, NS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 313-21.
 15. Mazzaferri, EL, Oertel, YC. Primary malignant thyroid lymphoma and related lymphoproliferative disorders. En: *Endocrine tumors*, Mazzaferri, EL, Samaan NA eds. Boston; Blackwell Scientific, 1993: 348-350.
 16. Podoloff, DA. Is there a place for routine surveillance using sonography, CT, or MR imaging for early detection (notably lymphoma) of patients affected by Hashimoto's thyroiditis? *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:1337-8.
 17. Cha C, Chen H, Westra W, Udelsman R. Primary Thyroid Lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 298-302.
 18. Pyke, CM, Grant, CS, Haberman, TM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16: 604-9.

Agradecimiento: Dr. Ariel Sánchez