

## Linfoma primario tiroideo asociado con carcinoma papilar y con tiroiditis de Hashimoto

Jazmín de Anda-González,\* Isabel Alvarado-Cabrero,\* Alberto Vargas-Gismondi,\*\* Francisco Gallegos,\*\* Martha Alicia Chávez-García\*

### RESUMEN

El linfoma primario tiroideo es una enfermedad infrecuente que comprende 2% de todos los linfomas malignos y 5% de todas las neoplasias malignas de la tiroides. Por el contrario, el carcinoma papilar en la tiroiditis de Hashimoto es una asociación frecuente. La presencia simultánea de las tres enfermedades es excepcional. Se presenta un caso de una mujer de 55 años cuyo padecimiento se inició con disnea, seguida de síntomas de obstrucción acentuada de la vía respiratoria causada por una masa tumoral. Fue necesario un tratamiento quirúrgico de urgencia. Durante la operación se vio que la neoplasia originada en la glándula tiroides era dura, fija a los planos profundos y rodeaba a la tráquea. No se pudo resear; únicamente se tomó una biopsia. El diagnóstico fue linfoma difuso de células grandes, CD20 positivo, asociado con carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto. A pesar de que la paciente recibió tratamiento con quimioterapia, hubo progresión local y regional de la enfermedad.

**Palabras clave:** linfoma tiroideo, carcinoma papilar, tiroiditis de Hashimoto.

### ABSTRACT

Primary lymphoma of the thyroid gland is an uncommon condition, comprising approximately 2% of all malignant lymphomas and 5% of all thyroid malignant neoplasms. It is more common in females and there is often associated with Hashimoto's thyroiditis. The association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas is frequent, but the association of the three diseases is exceptional. Case report. A 55 year old female presented with dyspnea; associated symptoms included dysphagia, hoarseness and stridor. She was operated. Transoperative findings revealed a tumour of the thyroid gland; it was a hard mass which invaded trachea, muscle and lymph nodes. This tumor could not be removed. A biopsy specimen was obtained. The diagnosis was primary malignant lymphoma of the thyroid, with positive immunoperoxidase stain CD20, associated with papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Although the patient underwent chemotherapy, the tumor recurred.

**Key words:** thyroid lymphoma, papillary carcinoma, Hashimoto thyroiditis.

**E**l linfoma tiroideo primario es una neoplasia rara, que representa 0.6 a 5 % de las neoplasias tiroideas y menos de 2% de los linfomas extranodales.<sup>1,2</sup> Su tratamiento y su pronóstico se dividen en dos grupos con base en su clasificación his-

tológica: a) difuso de células grandes y b) tipo MALT. El linfoma tiroideo primario se asocia con tiroiditis crónica en 25 a 44% de los casos.<sup>1-5</sup> La tiroiditis de Hashimoto ocurre en dos formas clínicas diferentes: nodular o difusa. Su tratamiento casi siempre es médico, especialmente en pacientes con hipo o hipertiroidismo. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con incremento del volumen de la glándula; asimismo cuando el tratamiento médico no es satisfactorio y cuando se sospecha neoplasia en uno o más nódulos.<sup>6</sup> La transformación neoplásica de un proceso inflamatorio crónico es el resultado de múltiples pasos, y puede ser difícil de distinguir de un proceso neoplásico. El patrón de referencia para el diagnóstico de carcinoma papilar del tiroides son los datos morfológicos y las características citológicas.<sup>7</sup> La tiroiditis de Hashimoto se asocia con carcinoma papilar de tiroides hasta en 59.7% de los casos. Sin embargo, la asociación de estas tres entidades: tiroiditis de Hashimoto, carcinoma papilar y linfoma primario, es excepcional; sólo hay

\* Servicio de Patología.

\*\* Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello.  
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Jazmín de Anda González. Servicio de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, CMN-S XXI. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720. México, DF. Correo electrónico: jazdag@hotmail.com  
Recibido: octubre, 2008. Aceptado: noviembre, 2008.

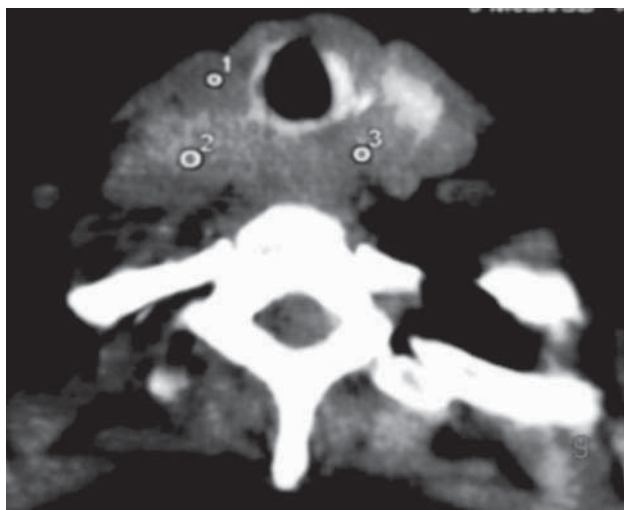
Este artículo debe citarse como: De Anda-González J, Alvarado-Cabrero I, Vargas-Gismondi A, Gallegos F, Chávez-García MA. Linfoma primario tiroideo asociado con carcinoma papilar y con tiroiditis de Hashimoto. *Patol Rev Latinoam* 2009;47(1):56-59.  
La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

cuatro casos descritos en la bibliografía.<sup>8</sup> Sus síntomas iniciales se deben a compresión, lo que hace necesario el tratamiento quirúrgico de urgencia. La asociación poco usual de estas enfermedades requiere tratamiento por un equipo multidisciplinario. El abordaje quirúrgico inicial es fundamental para su tratamiento, lo que influye en la supervivencia de los pacientes.<sup>3-6,8</sup>

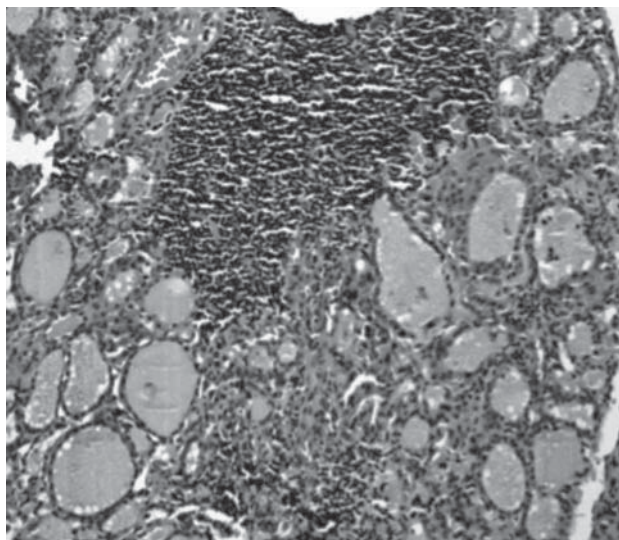
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento cuatro meses antes de su ingreso, con ataque al estado general, disfagia, inicialmente con los líquidos que progresó a sólidos; disnea leve y disfonía. Un médico diagnosticó carcinoma, motivo por el cual fue enviada al Centro Médico Nacional.

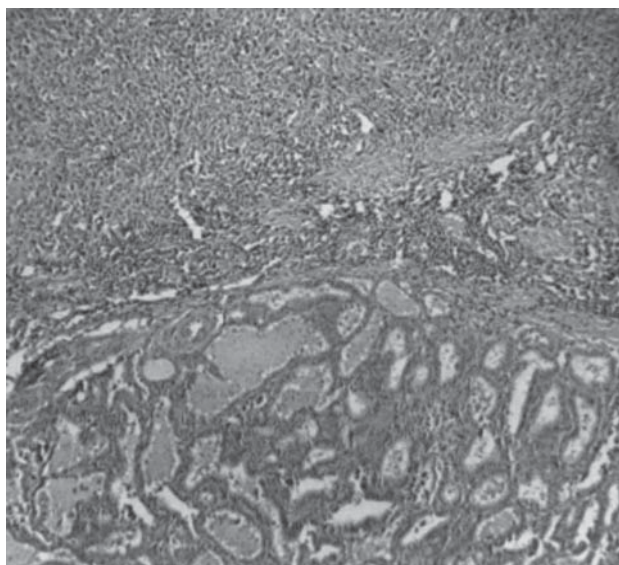
A la exploración física se encontró a la enferma consciente, orientada, con deshidratación moderada de piel y mucosas. En el cuello había un tumor de la tiroides, duro, fijo a planos profundos y a la tráquea; existían numerosos ganglios palpables. Exámenes de laboratorio. Había incremento leve de T3; T4 y TSH fueron normales. Biometría hemática y química sanguínea normales. El ultrasonido de cuello fue compatible con bocio multinodular. La TAC mostró un tumor tiroideo heterogéneo de 6 cm de diámetro que se reforzó con la aplicación de medio de contraste; el tumor rodeaba la tráquea y comprimía el esófago; así como múltiples ganglios periféricos. Se tomó una biopsia por aspiración con aguja fina que no fue concluyente.



**Figura 1.** TAC de cuello: Tumor tiroideo con afectación circunferencial a la tráquea, de densidad heterogénea.



**Figura 2.** Tiroiditis de Hashimoto.



**Figura 3.** Carcinoma papilar con transición a linfoma difuso de células grandes.

Hallazgos transoperatorios. Ambos lóbulos de la tiroides tenían consistencia pétrea; abundante fibrosis, con invasión a tejidos blandos, a la pared carotídea, a la vena yugular derecha y a la hipofaringe múltiples ganglios en nivel II de cuello bilateral. No fue posible resecar el tumor; se tomó una biopsia y se realizó una gastrostomía.

## Hallazgos morfológicos

Se recibieron múltiples fragmentos de tejido de forma irregular que midieron en conjunto 3.4 x 2.5 cm, blanco-gris, de consistencia ahulada. La superficie de corte fue blanca



y granular. Los cortes histológicos mostraron tres lesiones heterogéneas; una de ellas correspondió a una neoplasia linfoide constituida por mantos de células grandes, de escaso citoplasma, núcleos redondos a ovales, de aspecto centroblastico. Vecina a esta neoplasia se encontró una neoplasia epitelial con patrón papilar, constituida por células cilíndricas, de citoplasma eosinófilo, núcleos ovales, de aspecto “vacío”, con presencia de hendiduras y pseudoinclusiones nucleares. El tallo de las papilas se encontró formado por vasos sanguíneos. El resto del tejido tiroideo mostró abundantes linfocitos maduros, que en algunas áreas formaban folículos linfoides con centros germinales; las células foliculares vecinas a estas zonas mostraron cambios citoplásmicos oxifílicos. Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica que mostraron en la neoplasia linfoide positividad para CD20 y bcl-2. Conclusión: linfoma difuso de células grandes CD20 +, asociado con carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto.

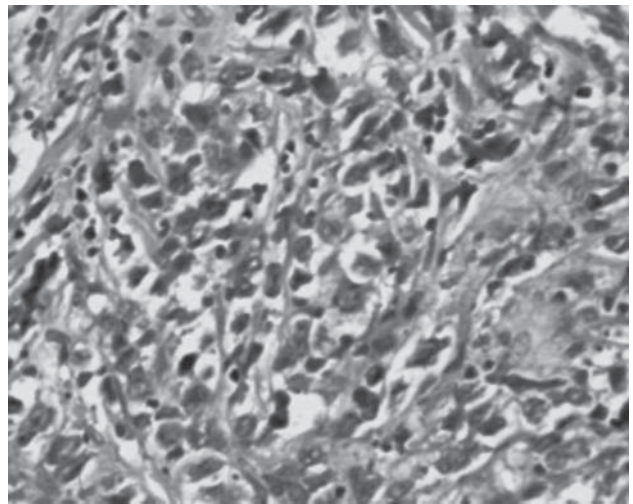
## DISCUSIÓN

El linfoma primario de tiroides representa únicamente 0.6 a 5% de todas las neoplasias tiroideas y menos de 2% de los linfomas extraganglionares.<sup>1</sup> Se asocia hasta en 90% de los casos con tiroiditis de Hashimoto. La supervivencia a diez años es de 90% en los más diferenciados.<sup>2</sup>

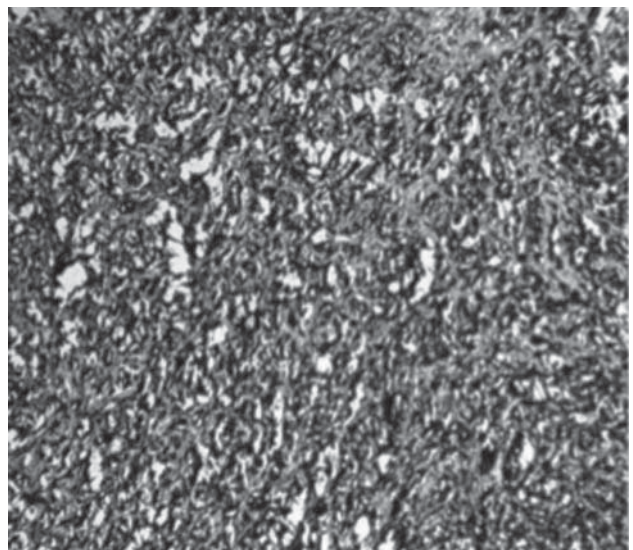
Por otra parte, la asociación de tiroiditis de Hashimoto y carcinoma papilar de tiroides se ha descrito con mayor frecuencia que la asociación con hiperplasia nodular de tiroides. Diversas series han encontrado una asociación hasta de 26.7% de los casos con  $p$  significativa de  $< 0.02$ , por lo cual se ha concluido que el carcinoma papilar de tiroides es más frecuente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.<sup>6</sup>

La asociación inusual de linfoma primario de tiroides con carcinoma papilar y tiroiditis de Hashimoto ha sido informada únicamente en casos aislados, en los cuales el abordaje clínico es esencial para realizar un diagnóstico de certeza y un tratamiento médico eficiente.

En estos pacientes la supervivencia y el tiempo libre de recurrencia están regidos por la presencia del linfoma. Los pocos casos publicados muestran una frecuencia hombre: mujer 4:1, con promedio de edad de presentación clínica de 50 a 80 años.<sup>5</sup> La presentación clínica ha sido de tumor cervical con crecimiento progresivo y síntomas de compresión: disfagia, estridor, disfonía en 30% de los casos, con



**Figura 4.** Detalle histológico de linfoma difuso de células grandes.



**Figura 5.** Inmunoperoxidasa CD20 + intensamente positiva en células neoplásicas linfoides.

síntomas B e hipotiroidismo en 10% de los casos,<sup>3</sup> lo cual dificulta el diagnóstico inicial. Los cuatro casos descritos en la literatura fueron diagnosticados inicialmente como carcinomas anaplásicos. Por esto tiene gran importancia realizar el diagnóstico histopatológico.

De los linfomas primarios de tiroides los principales tipos histológicos son el linfoma difuso de células grandes y el tipo MALT, los cuales deben corroborarse con reacciones de inmunohistoquímica para definir el tratamiento apropiado.<sup>1,2</sup>

Según la etapa clínica, el tratamiento recomendado puede ser tiroidectomía total con quimioterapéutica multimodal (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y radioterapia de campo externo.<sup>10,11</sup>

Pyke (1995) y Cha (2002) opinan con base en sus estudios en 62 pacientes en relación con el tratamiento médico y quirúrgico de pacientes con linfomas primarios de tiroides, que no hubo diferencias entre extirpar el tumor o no antes del tratamiento multimodal con quimio y radioterapia. En la Mayo Clinic no se encontró diferencia entre: *a)* biopsia y quimioterapia adyuvante y *b)* reducción tumoral y terapia adyuvante,<sup>8</sup> por lo cual ha surgido la duda de qué pacientes deben operarse.<sup>10-12</sup>

Según las múltiples teorías de carcinogénesis, la tiroiditis de Hashimoto se ha considerado un posible estadio pre-neoplásico con subsecuente evolución a linfoma (similar a lo que ocurre con las gastritis foliculares y los linfomas tipo MALT) o carcinoma. Un posible factor en esta teoría ha sido la asociación de linfoma y la presencia de virus de Epstein-Barr, el cual podría mostrar un patrón de latencia tipo II; sin embargo, esto no se ha comprobado.<sup>8</sup>

El papel de los genes p53 y Bcl-2 en la regulación de la apoptosis y en la muerte celular está bien establecido; sin embargo, la expresión de estas proteínas sobre el nexo entre tiroiditis de Hashimoto y linfomas indica que existe una correlación inversa entre p53 y bcl-2 en linfomas tiroideos (los linfomas de bajo grado son bcl-2 +, p53 -; linfomas de alto grado son bcl-2 -, p53 +), y una posible evolución de linfomas de bajo grado, a linfomas de alto grado.<sup>13</sup>

Por otro lado, la presencia *per se* de la tiroiditis de Hashimoto eleva el riesgo de carcinoma papilar de tiroides, por lo cual se ha estudiado la expresión de otros oncogenes, como la expresión de RET/PTC1 y RET/PTC3, que se hallaron hasta en 95% de los pacientes, lo que sugiere que frecuentemente pueden encontrarse múltiples tumores ocultos en estos pacientes.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

El linfoma tiroideo primario produce síntomas de compresión que requieren su resección quirúrgica para liberar la vía aérea, obtener material adecuado y suficiente para diagnóstico definitivo, y proporcionar la pauta inicial del

tratamiento oncológico. El pronóstico está en relación con el estadio clínico-patológico de los pacientes al momento del diagnóstico. Estos pacientes necesitan tratamiento médico multidisciplinario.

## REFERENCIAS

1. Belal AA, Allam A, Kandil A, Hussein GE, et al. Primary thyroid lymphoma. A retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcomes for localized intermediate and high grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2001;24(3):299-305.
2. Green LD, Mack L, Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol* 2006;94:725-36.
3. 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.
4. Woolner LB, McConahay WM, Beahrs OH, Black M. Primary malignant lymphoma of the thyroid. Review of forty-six cases. *Am J Surg* 1966;111:502-23.
5. Skarsgard E, Connors JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991;126:1199-204.
6. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *American Surgeon* 2005;71(10):874-8.
7. Arif S, Blanes A, Díaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2002;41:357-62.
8. Lam KY, Lo CY, Kwong DL, Lee J, Srivastava G. Malignant lymphoma of the thyroid. A 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1999;112:263-70.
9. McKee RF, Krukowski ZH, Matheson NA. Thyroid neoplasia coexistent with chronic lymphocytic thyroiditis. *Br J Surg* 1993;80:1303-4.
10. Doria R. Thyroid lymphoma: The case for combined modality therapy. *Cancer* 2004;73:200-6.
11. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.
12. Pyke CM. Non Hodgkin's lymphoma of the thyroid: Is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1995;16:604.
13. Chetty R, O'Leary JJ, Biddolph SC, Gatter KC. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphomas. *J Clin Pathol* 1995;48:239-41.
14. Wirtschafter A, Richard S, Rosen D, Nandita K, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 1997;107(1):95-100.