



Linfomas primarios de glándula tiroides. Aspectos histopatológicos de tres casos

Mónica B Romero Guadarrama,* Dulce María de Jesús Macías Díaz,*
María Mercedes Hernández González,* Marco A Durán Padilla,*
Dayana Williams Jacques,* Avisai Alcántara V*

RESUMEN

Los linfomas de glándula tiroides representan menos del 5% de las neoplasias primarias; hasta en el 80% se encuentran asociados a tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis linfocítica. Los tipos histológicos más frecuentes son: el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma B de la zona marginal tipo MALT; más raramente se han informado casos de linfoma folicular, plasmacitoma y linfoma periférico T/NK. El presente trabajo es un estudio descriptivo de tres casos (1.3%) que correspondieron a mujeres de 56, 58 y 70 años de edad, respectivamente. Presentaron aumento de volumen de región anterior de cuello, asfixia y ronquera. Dos casos se diagnosticaron como linfomas B difusos de células grandes y uno como linfoma B de la zona marginal tipo MALT asociado a tiroiditis de Hashimoto. Fueron positivos para marcadores linfoides pan B (CD20 y CD79^a), dos expresaron bcl2 y uno bcl6. Se resaltan las características morfológicas de estos dos tipos de linfomas primarios de tiroides, su asociación con tiroiditis de Hashimoto y linfocítica y se discute el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Linfoma, tiroides, tiroiditis, Hashimoto.

ABSTRACT

Primary lymphomas of the thyroid gland constitutes less than 5% of all thyroid neoplasms and up to 80% are associated to Hashimoto's and to lymphocytic thyroiditis. The most frequent histological types are: diffuse large B cell lymphoma, MALT type marginal zone B-cell lymphoma and unfrequent are follicular lymphoma, plasmacytoma and peripheral T/NK lymphoma. It is a descriptive study of three cases (1.3%). The patients were female of 56, 58 and 70 years of age, presented increased volume of the anterior neck region, asfixia and hoarseness. Two cases were diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma and the other as MALT type marginal zone B-cell lymphoma associated to Hashimoto's thyroiditis. All three non-Hodgkin's lymphomas presented positivity to B cell markers (CD 20 and CD 79a), two were positive to bcl-2 and one to bcl-6. We stand out the morphological characteristics of the two types of the thyroid primary lymphomas and his association with Hashimoto's and lymphocytic thyroiditis and discuss the differential diagnosis.

Key words: Lymphoma, thyroid gland, thyroiditis, Hashimoto.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios de glándula tiroides comprenden menos del 5% del total de las neoplasias malignas de este órgano. La mayoría son linfomas primarios que provienen de linfocitos B y se encuentran asociados o se originan en enfermedades autoinmunes como la tiroiditis

linfocítica o de Hashimoto. Se presentan predominantemente en mujeres de más de 50 años, quienes manifiestan como sintomatología principal rápido crecimiento de la glándula, disfagia y síntomas de compresión traqueal.

El diagnóstico de linfoma primario de tiroides requiere de cumplir con los siguientes criterios: 1) Contar con los hallazgos microscópicos e inmunohistoquímicos de linfoma; 2) establecimiento del origen primario del infiltrado linfoide; 3) distinción entre linfoma no Hodgkin de tiroiditis linfoide atípica y 4) diferenciar el linfoma de otras neoplasias, como el carcinoma medular y carcinoma indiferenciado.

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

La evolución natural y el pronóstico dependen del tipo histológico, ya que el tratamiento es diferente en cada uno de los tipos de los linfomas no Hodgkin primarios.

El propósito del presente artículo fue determinar la frecuencia de linfomas primarios de tiroides en nuestro material, su asociación con tiroiditis linfocítica y de Hashimoto, discutir las características morfológicas de los tipos más comunes y el diagnóstico diferencial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de los expedientes con diagnóstico de linfomas de tiroides y los informes de biopsias y piezas quirúrgicas de tiroides recibidas entre el año 2000 y el 2005. Fueron seleccionados los casos con diagnóstico de tiroiditis linfocítica, tiroiditis de Hashimoto, neoplasias malignas y linfomas primarios de tiroides. Los cortes histológicos fueron revisados nuevamente y, en los casos en que se efectuó el diagnóstico de linfoma, se realizaron nuevos cortes de los bloques de parafina con tejido fijado en formol al 10%; en estos nuevos cortes se realizaron tinciones de histoquímica como hematoxilina-eosina, PAS, Giemsa, retículo y las reacciones de inmunohistoquímica para: CD 20 (1:100), CD 79^a (1:100), CD 10 (1:50), CD 5 (1:50), CD 2 (1:50), kappa, Lambda, bcl 2, bcl6, virus de Epstein-Barr y citoqueratinas. La técnica de inmunohistoquímica efectuada fue la de streptoavidina-biotina peroxidasa automatizada y los marcadores utilizados fueron de la marca DAKO.

RESULTADOS

Se encontraron 926 casos de patología tiroidea. De éstos, 432 (46.6%) correspondieron a bocio coloide, 63 (6.8%) fueron adenomas, 31 (3.3%) tiroiditis de Hashimoto, 27 (2.9%) tiroiditis linfocíticas, 12 (1.2%)

tiroiditis inespecíficas, ocho (0.8%) inflamación crónica granulomatosa y 11 (1.1%) correspondieron a otras lesiones benignas. Doscientos treinta (24.8%) casos fueron neoplasias malignas; de éstas, 195 (84.7%) fueron carcinomas papilares, 13 (5.6%) carcinomas foliculares, 11 (4.7%) carcinomas anaplásicos, siete (3.0%) carcinomas medulares, tres (1.3%) linfomas no Hodgkin primarios de tiroides y un carcinoma epidermoide (0.4%).

Los tres casos de linfomas no Hodgkin primarios de tiroides correspondieron a mujeres de 56, 58 y 70 años de edad, respectivamente. Las tres pacientes presentaron crecimiento difuso de la glándula tiroides, dos de ellas asfixia y la otra ronquera. Dos mujeres murieron a causa de la enfermedad pocos meses después (tres y cinco meses); la restante sigue viva con quimioterapia después de la tiroidectomía total (*Cuadro I*).

El análisis morfológico de los tres casos mostró lo siguiente:

Caso 1. La glándula tiroides (*Figura 1*) presentaba escasos folículos tiroideos residuales, algunos con

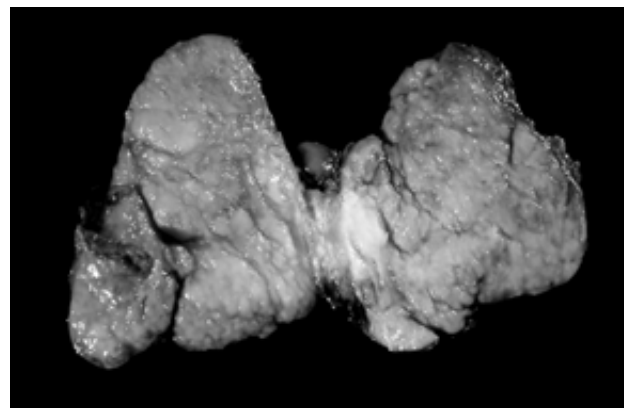


Figura 1. Pieza macroscópica de la tiroides del caso 1. Nótese la infiltración difusa/nodular y sustitución del tejido tiroideo normal.

Cuadro I. Hallazgos clínicos de los pacientes con LPT.

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Edad	56	58	70
Síntomas	Crecimiento difuso, Ronquera	Crecimiento difuso y asfixia	Crecimiento difuso y asfixia
Evolución	Viva, 11 meses de evolución. Recibió tratamiento con quimioterapia	Murió tres meses después del diagnóstico	Murió cinco meses después del diagnóstico

Cuadro II. Características morfológicas de los LPT.

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>
Tiroiditis linfocitaria o Hashimoto	Cambios oxifílicos	Vestigios	Tiroiditis linfocítica
Arquitectura	Infiltración difusa	Infiltración difusa	Infiltración difusa
Células	Medianas y grandes, tipo centrocito, centroblastos, inmunoblastos	Células grandes y medianas, inmunoblastos	Predominio de centroblastos
LLE	Tipo 1 y 2	Tipo 1	Tipo 1
Plasmacitoides	Sí	Sí	No
Invasión a tejidos periféricos	Sí	Sí	Sí
Invasión vascular	Sí	Sí	Sí
Diagnóstico	LBDCG y LZM	LBDCG	LBDCG

Abreviaturas: LLE = Lesión linfoepitelial. LBDCG = Linfoma B difuso de células grandes. LZM = Linfoma de la zona marginal.

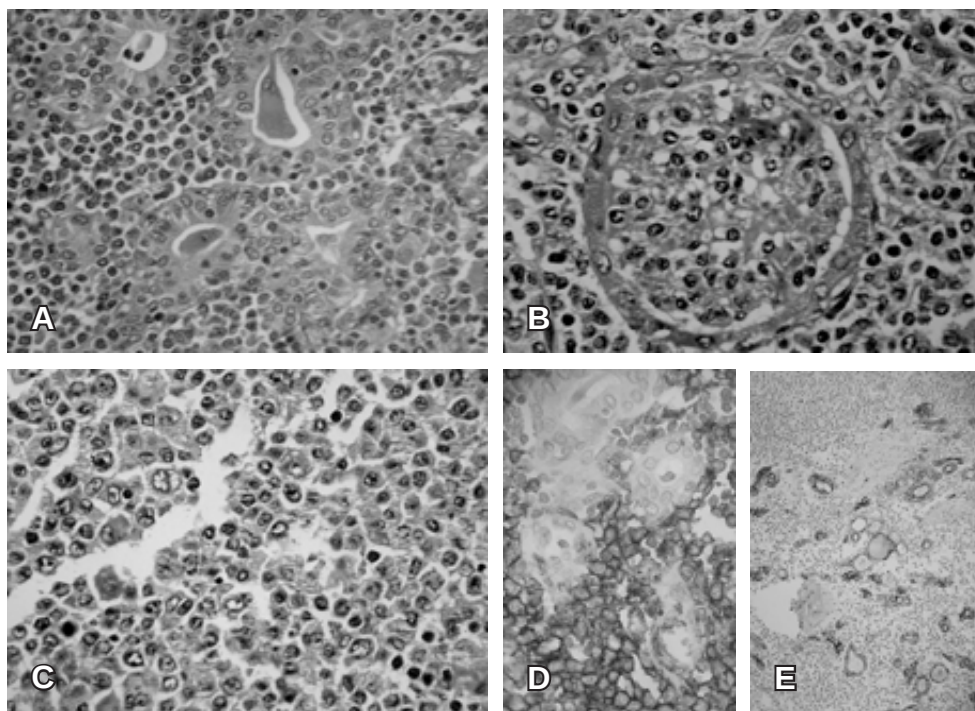
Figura 2. *Caso 1.*

A y B: Se observa la lesión linfoepitelial tipo I y II del linfoma B de la zona marginal tipo MALT (H&E 10X).

C: Se observa mayor cantidad de células que recuerdan centroblastos entremezcladas con linfocitos tipo centrocitos (probable transformación a linfoma de alto grado) (H&E 10X).

D: Se observa positividad para CD 20 en linfocitos malignos (10X).

E: las citoqueratinas son positivas en folículos tiroideos 10X.



células con cambios oxifílicos, había folículos linfoides residuales y áreas con lesión linfoepitelial tipo 1 y tipo 2 (Figura 2 A y B, Cuadro II). Las células neoplásicas corresponden a linfocitos maduros y células linfoplasmocitoides (linfoma B de la zona marginal tipo MALT). En otras áreas se observan células linfoides de mayor tamaño que morfológicamente corresponden a centroblastos e inmunoblastos (transformación a linfoma B difuso de células grandes) (C).

Caso 2. Se observa infiltración difusa por células linfoides grandes, de citoplasma apenas perceptible

y núcleos con nucléolos marginales (centroblastos) (Figura 3, Cuadro II).

Caso 3. La mayor parte del corte muestra células grandes con citoplasma visible eosinófilo, núcleos centrales con nucléolos evidentes y células plasmáticas infiltrando de manera difusa el parénquima tiroideo (Figura 4).

Inmunohistoquímicamente (Cuadro III), los tres linfomas fueron positivos para ambos marcadores pan B (CD 20 y CD 79^a), dos fueron positivos a bcl2 y otro a bcl6. Uno presentó restricción a cadenas li-

geras kappa. Ningún caso presentó positividad a VEB (Figura 4).

DISCUSIÓN

Las neoplasias más frecuentes de la glándula tiroides son de tipo epitelial; sin embargo, también hay tumores mesenquimatosos y de origen hematopoyético. Los linfomas malignos extraganglionares corresponden al 40%¹ en nuestro medio, y de éstos, menos de 2% se originan en la glándula tiroides. En lugares en donde la tiroiditis es muy común, los linfomas primarios de tiroides se presentan hasta en 10%^{2,3} y el tipo más común es el linfoma B difuso de células grandes, seguido por

el de la zona marginal tipo MALT.^{4,5} En nuestro material las tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis linfocítica corresponden aproximadamente al 3%, el linfoma representa el 1.3% de frecuencia y los tres casos fueron linfomas B.

Los linfomas sistémicos con mayor frecuencia infiltran la glándula tiroides, como se demuestra en estudios de material de autopsia donde cerca del 20% de los pacientes con linfoma generalizado tiene afectación secundaria de la glándula.⁶ En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de linfoma primario de tiroides, Kato et al identificaron a la tiroiditis de Hashimoto y Fujimoto y colaboradores, encontraron autoanticuerpos tiroideos en pacientes con linfoma tiroideo asociado a tiroiditis de Hashimoto.^{7,8}

Cuadro III. Resultados de inmunohistoquímica.

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>
CD20	+	+	+
CD79A	+	+	+
BCL-2	+	+	—
BCL-6	—	+	—
VEB	—	—	—
CD5	—	+/-	—
Restricción de cadenas ligeras	—	—	Restricción de cadena ligera kappa

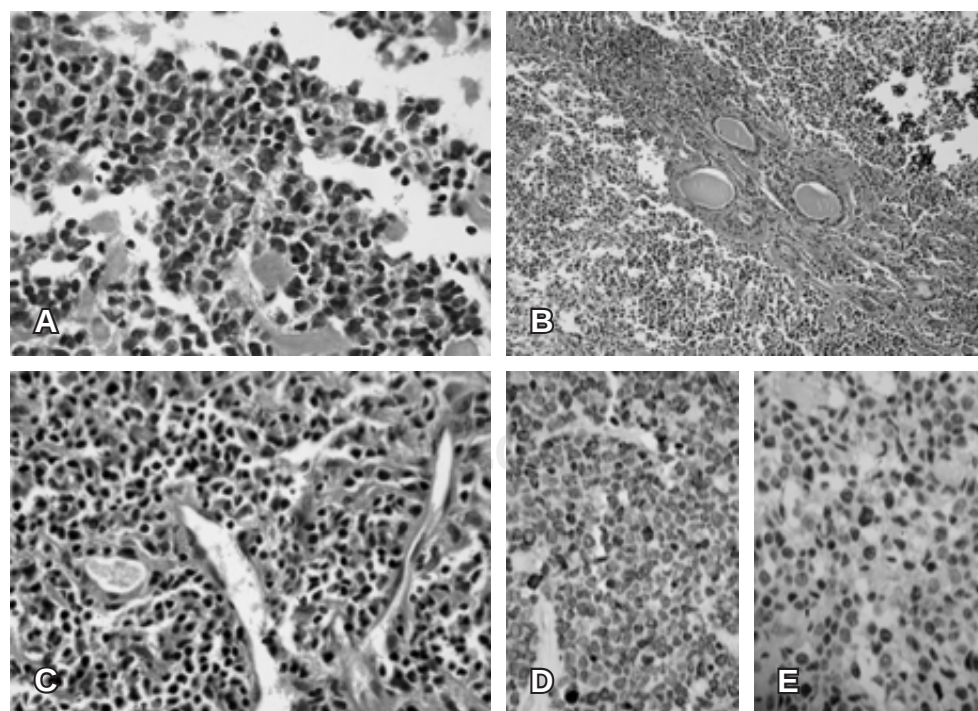


Figura 3. Caso 2.

Linfoma B difuso de células grandes donde se observa infiltración al tejido tiroideo por células grandes que recuerdan centroblastos sin destrucción del tejido tiroideo normal (H&E y CD 20, 10 y 40X).

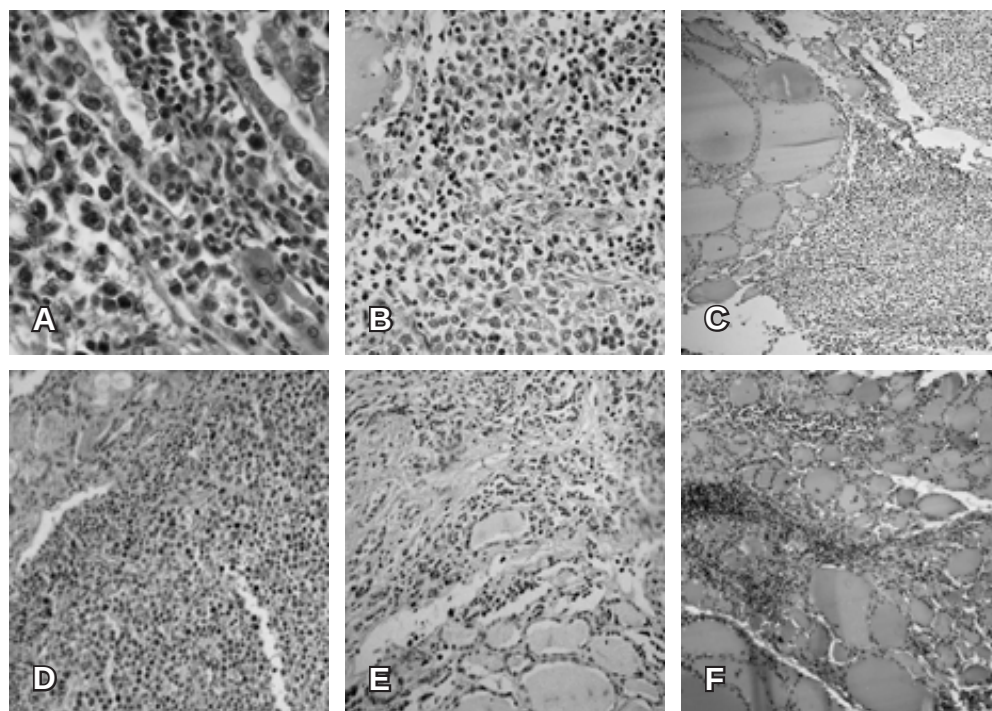


Figura 4. Caso 3.

Al igual que en el caso anterior, se observa infiltración por células grandes de citoplasma más o menos evidente y núcleos que recuerdan centroblastos infiltrando tejido tiroideo (H&E y CD 20, 10 y 40X).

De los tres casos detectados en este estudio, sólo en una paciente se pudo comprobar la presencia de tiroiditis de Hashimoto y linfoma primario. Clínicamente, el linfoma tiroideo afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres y la edad de presentación es entre los 50 y 80 años; el crecimiento de la tiroides puede ser rápido y extenderse por fuera del órgano, produciendo disfagia, ronquera o dificultad respiratoria.^{5,9,10} Las pacientes objeto de esta investigación presentaron estos síntomas y signos y tenían más de 50 años de edad.

Macroscópicamente, la glándula está total o parcialmente reemplazada por una masa sólida homogénea, con la típica apariencia en «carne de pescado», no se observa cápsula entre el tejido neoplásico y el tejido tiroideo, puede observarse extensión nodular al tejido adyacente. El aspecto macroscópico de uno de nuestros casos (caso 1) es, como se puede observar en la *figura 1*, predominantemente nodular, aunque hay un área cerca del istmo que es de color blanco y muestra el aspecto típico antes descrito.

Histológicamente se distinguen varios tipos de linfomas primarios de tiroides, como el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) que es el tipo más común y se caracteriza por infiltrar difusamente el parénquima tiroideo con destrucción de folículos y penetración entre las células de los folículos. Las células son grandes, de citoplasma visible;

también pueden observarse bandas de fibrosis y las células linfoides que rodean y se diseminan por los vasos. Citológicamente se distinguen centroblastos e inmunoblastos, siendo el subtipo más frecuente el centroblástico monomórfico y el menos común el inmunoblástico, sin diferenciación plasmablastica.

El segundo tipo es el linfoma B de la zona marginal tipo MALT, que se caracteriza por áreas difusas con centros germinales reactivos; las células malignas son linfocitos pequeños tipo centrocitos que rodean y colonizan los folículos; es frecuente el componente linfoplasmacítico y se puede observar nidos de células B monocitoides entre dicho componente y el de linfocitos pequeños tipo centrocito. La lesión linfoepitelial es frecuente encontrarla.¹¹ El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) puede estar asociado y ser interpretado como transformación de un linfoma MALT; en dichos casos, es posible encontrar en el corte histológico remanentes de linfoma de la zona marginal. Habitualmente, el linfoma B de células grandes tiene curso clínico más agresivo,^{12,13} por lo que es importante separar este tipo de linfoma del linfoma B de la zona marginal tipo MALT de tiroides, ya que este último tiene un curso clínico más indolente y el tratamiento es diferente. Raros casos de linfoma folicular primarios han sido descritos, lo mismo que de linfomas plasmacíticos.^{14,15} Casos aún

más raros de linfomas primarios de tiroides son el linfoma T periférico inespecífico y el anaplásico de células grandes T/null.¹⁶

En nuestros tres casos, dos correspondieron a linfoma B difuso de células grandes y uno a linfoma B de la zona marginal tipo MALT asociado a tiroiditis de Hashimoto.

El diagnóstico diferencial de linfoma primario de tiroides depende del tipo histológico, por lo que debe de evaluarse el patrón de infiltración, el tamaño de la célula linfoide, la presencia o ausencia de folículos linfoides, con o sin centros germinales, la presencia o ausencia de lesión linfoepitelial y la presencia o ausencia de otro tipo de células linfoides, como el de células plasmáticas, células monocitoides, inmunoblastos, etcétera. Otro diagnóstico diferencial es el carcinoma indiferenciado de tiroides o carcinoma medular,¹⁷ ya que estos tumores epiteliales pueden estar constituidos de células ovoides, de escaso citoplasma que pueden simular ser células linfoides o plasmacitoides.

Además de la morfología, es importante contar con marcadores linfoides y epiteliales, como citoqueratinas, calcitonina y tiroglobulina, que en muchas de las ocasiones permitirán resolver el dilema diagnóstico. Es importante considerar que las lesiones linfoides no neoplásicas pueden simular morfológicamente linfoma primario de tiroides, principalmente de tipo MALT, por lo que también las reacciones de inmunohistoquímica y, en algunas ocasiones, las técnicas de biología molecular pueden ser de utilidad.¹⁸

AGRADECIMIENTOS

A las señoritas secretarias del Servicio de Patología Quirúrgica por su siempre amable disposición al trabajo, especialmente a Izela López Palacios y a Claudia Córdova Hernández. Así mismo al impecable trabajo técnico del personal del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Unidad de Patología, especialmente a la bióloga Elsa Lorena Durán Ramírez, al biólogo Armando Medina Cruz y al técnico Agustín Arteaga Bisuet.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero GMB, Hernández GMM, Durán PMA, Mandujano AG, Alcántara VA. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69 (4): 192-198.
2. Schwarze EW, Papadimitriou CS. Non Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Pathol Res Pract* 1980; 167: 346-362.
3. Tennvall J, Cavallin-Stahl E, Ackerman M. Primary localized non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: A retrospective clinicopathological review. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 297-302.
4. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-24.
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. Meissner WA. Surgical pathology. In: Sedgwick CE (ed): *Surgery of the thyroid gland*. Philadelphia: WB Saunders, 1974, pp. 24-40.
7. Kato I, Tajima K, et al. Chronic tiroiditis as a risk factor for B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 1085-1090.
8. Fujimoto Y, Suzuki H et al. Autoantibodies in malignant lymphoma of the thyroid gland. *N Engl J Med* 1967; 276: 380-383.
9. Aozasa K, Inoue A et al. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986; 58: 100-104.
10. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid. *Cancer* 1977; 39: 1587-1602.
11. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relation to Hashimoto thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-1326.
12. Higgins JP, Warnke RA. Large B-cell lymphoma of thyroid. Two cases with marginal zone distribution of the neoplastic cells. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 264-270.
13. Skacel M, Ross CW, His ED. A reassessment of primary thyroid lymphoma: High-grade MALT lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathol.* 2000; 37: 10-18.
14. Rubin J, Johnson JT, Killeen R, Barnes L. Extramedullary plasmacytomas of the thyroid associated with a serum monoclonal gammopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 855-859.
15. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis R. Tumors of the thyroid gland 1992. Atlas of tumor pathology. 3rd ser, fasc 5. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
16. Mizukami Y, Matsubara F, Hashimoto T et al. Primary T-cell lymphoma of the thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 1987-1995.
17. LiVolsi V. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders, 1990, 303-320.
18. Bula G, Bichalski W, Waler J, Podwinska E. Malignant thyroid lymphoma: Diagnostic and treatment problems. *Wlad Lek* 2002; 55: 144-149.

Correspondencia:

Dra. Mónica B. Romero Guadarrama
Tel: 55-78-46-08.
E-mail: monicaromero@att.net.mx