

Linfoma tiroideo. A propósito de un caso

M.M. CORDERO-DIEZ

Sección de Endocrinología. Hospital de León. Centro de Especialidades Periféricas José Aguado. León. España.

THYROID LYMPHOMA. A CASE REPORT

Thyroid lymphoma is a rare disease, representing less than 2% of all malignant tumors of the thyroid. We report the case of a patient with a past history of chronic autoimmune thyroiditis who was diagnosed after developing a rapidly growing thyroid mass. Treatment is usually surgical, associated with chemotherapy and/or radiotherapy. The prognosis and follow-up depend on the stage of the tumor at presentation.

Key words: Thyroid. Hashimoto's thyroiditis. Thyroid lymphoma. MALT-type non-Hodgkin's lymphoma.

El linfoma tiroideo es una enfermedad rara, que supone menos del 2% de las neoplasias de tiroides. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada tras la aparición de una masa tiroidea de crecimiento rápido, en quien existía una historia previa de una tiroiditis crónica autoinmunitaria. El tratamiento suele ser quirúrgico, asociado a quimioterapia y/o radioterapia, y su pronóstico y su evolución dependen del grado de extensión del tumor al diagnóstico.

Palabras clave: Tiroides. Tiroiditis de Hashimoto. Linfoma tiroideo. Linfoma no Hodgkin tipo MALT.

INTRODUCCIÓN

El linfoma tiroideo es una enfermedad rara, que supone menos del 2% de las neoplasias tiroideas¹. En la mayoría de los casos aparece tras un crecimiento rápido de una lesión tiroidea, y casi siempre asociado a un diagnóstico inicial de una tiroiditis crónica de Hashimoto². Habitualmente son linfomas no hodgkinianos tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas)³. El tratamiento suele ser quirúrgico⁴, en la mayoría de los casos para lograr la confirmación diagnóstica, combinado posteriormente con ciclos de quimioterapia, asociada o no a radioterapia local⁵. El pronóstico y la evolución dependen del grado de extensión y del estadio del tumor en el momento del diagnóstico⁶.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente mujer de 56 años, con antecedentes de menopausia precoz, sin otros antecedentes personales de interés, controlada desde 1996 en la consulta externa de un centro de especialidades periféricas, por una tiroiditis de Hashimoto. Al inicio del diagnóstico presentaba analíticamente un hipotiroidismo subclínico, con valores de tirotrópina (TSH) de 4,9 μ U/ml, tiroxina (T_4) libre normal. La palpación tiroidea era normal, sin apreciarse bocio y elevación de anticuerpos antitiroideos, y como prueba de imagen se realizó una ecografía tiroidea, en la que apreciaba un tiroides de tamaño normal, con un nódulo derecho de 1 \times 0,7 cm y el lóbulo tiroideo izquierdo con heterogenicidad alterada, sin presencia de nódulos definidos. Se había iniciado tratamiento con hormona tiroidea a dosis de 50 μ g/día, alternando con 75 μ g/día, mante-

Correspondencia: Dra. M.M. Cordero-Diez.
Pérez Oliva, 21-23, 8-C. 37005 Salamanca. España.
Correo electrónico: mar_cordero@telefonica.net

Manuscrito recibido el 17-5-2005 y aceptado para su publicación el 13-9-2005.

niéndose eutiroidea. La evolución había sido normal, con estabilidad en los resultados ecográficos seriados.

En mayo de 2004, la paciente comenzó a referir molestias en el lado izquierdo del cuello, con crecimiento rápido tiroideo. En la palpación se apreciaba aumento nodular tiroideo izquierdo, duro, profundo, de 4 cm de diámetro, adherido, sin presencia de adenopatías. Ante la aparición de esta lesión, como prueba diagnóstica de imagen se le realizó una eco-color Doppler en la que se observaba una pequeña lesión nodular derecha de 1,5 cm de diámetro, hiperecogénica, con contornos nítidos y vascularización periférica, y en el lóbulo izquierdo se apreciaba una gran lesión nodular de 4 cm de diámetro, hipocogénica e hipocaptante gammagráficamente, con aumento de la vascularización y presencia de pequeñas adenopatías en la cadena laterocervical izquierda baja, con alteración aparente de su anatomía normal. Se llevó a cabo una punción-aspiración con aguja fina de la lesión izquierda, con resultado de frotis linfocitario compatible con hiperplasia linfoide y linfadenitis reactiva. Respecto a los resultados analíticos, el hemograma era normal (leucocitos, 5.800, con un 34% de linfocitos), la lactato deshidrogenasa (LDH), de 360 mg/dl, y la fosfatasa alcalina, la velocidad de sedimentación globular, las transaminasas, el proteinograma, el calcio, el fósforo, el sodio y el potasio, normales. La TSH era de 1,16 μ U/ml; la T_4 L, de 1,23 ng/dl; el colesterol total, de 290 mg/dl; los triglicéridos, de 223 mg/dl; la beta-2-microglobulina, de 2,68 mg/dl (valores normales, hasta 2,20); los marcadores de hepatitis, negativos; VIH negativo; los anticuerpos antiherpes simple IgM tipo 1-2, negativos; los anticuerpos anti-virus de Epstein-Barr, IgG 6,5 positivo e IgM negativo; los anticuerpos anticitomegalovirus, IgG 2,1 positivo e IgM negativo.

Con la sospecha diagnóstica de linfoma tiroideo, se derivó a la paciente a cirugía, donde se le realizó una tiroidectomía total. El resultado de la anatomía patológica concluyó la presencia de un proceso proliferativo no hodkiniano tipo MALT, sobre tiroiditis linfocítica autoinmunitaria. El estudio inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de proceso linfoproliferativo B de tipo MALT, con componente de alto y bajo grado sobre tiroiditis de Hashimoto, y se observó una sobreexpresión aberrante de linfocitos CD-10. Tras la confirmación diagnóstica, se derivó a la paciente al servicio de hematología, donde se le practicó el estudio de extensión en relación con dicho proceso linfoproliferativo. Se le realizó una biopsia y un aspirado medular, que fueron normales; la gammagrafía con galio-67 indicaba un foco de captación mal definido y de moderada intensidad en la base de la parte anterior del cuello, en situación medial, encima de la horquilla esternal, en relación con la intervención quirúrgica, sin observarse otros focos patológicos de captación en las zonas exploradas. También se solicitó una tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica para completar el estudio de extensión, donde se apreció en el cuello una pequeña adenopatía aislada de unos 6 mm de diámetro máximo, delante de la bifurcación carotídea izquierda. En las imágenes de la pelvis se identificaban 2 imágenes hipodensas, adyacentes al fundus uterino, la mayor de ellas de 4 cm, que podrían corresponder a miomas, sin presencia de líquido libre peritoneal.

Con el diagnóstico de linfoma no hodkiniano tiroideo tipo MALT en estadio IE, la paciente comenzó un tratamiento sustitutivo con 100 μ g/día de hormona tiroidea y se iniciaron 4 ciclos de poliquimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). Tras la finalización de éstos, se llevó a cabo un nuevo estudio gam-

magráfico de extensión sin áreas de depósito patológicas en la región craneocervical ni en el tórax. Únicamente en la región anterior del cuello, se apreciaba una captación ligera y difusa, probablemente relacionada con cambios secundarios a la cirugía previa, sin hallazgos sugestivos de afección linfomatosa. La paciente, en el momento actual, se encuentra asintomática y estable.

COMENTARIO

Los linfomas primarios tiroideos son tumores raros, y suponen menos del 2% de las neoplasias tiroideas^{1,4}, de ahí la importancia que creemos que tiene la comunicación de este caso, dada la escasa prevalencia de esta afección. Son neoplasias que aparecen con más frecuencia en mujeres, como en el caso presentado, con una relación de 4:1 y con una mayor incidencia entre los 60 y los 75 años^{7,8}; la edad media es de 67 años⁷. Como sucede con la paciente del caso expuesto, en la mayoría de los pacientes, al inicio, su analítica es compatible con un hipotiroidismo primario o subclínico⁹, con un bocio preexistente en la mayoría de los casos, debido a que la aparición del linfoma tiroideo es más frecuente en pacientes con antecedentes de tiroidopatía crónica de Hashimoto⁹, aunque es una complicación rara². A escala mundial, la frecuencia de linfoma tiroideo es mayor en zonas con alta prevalencia de tiroiditis crónica.

En nuestra paciente se sospechó a partir de una masa tiroidea de aparición reciente, de crecimiento rápido e indolora, que no causaba síntomas locales; sin embargo, en ocasiones el diagnóstico se establece cuando ya han aparecido síntomas de compresión local, como la afonía o la disfagia^{8,9}. Aunque las pruebas de imagen (ecografía o gammagrafía tiroideas) no aporten resultados concluyentes, su realización es útil para valorar la extensión de la lesión, y monitorizar la actitud terapéutica y la posterior respuesta al tratamiento¹⁰. Gammagráficamente, se trata de tumores fríos e hipocaptantes, como se confirma en nuestro caso. La citología por punción de estos tumores suele ser útil para distinguir de los linfomas sistémicos con afección linfoide, aunque la citología tiroidea obtenida suele ser difícil de diferenciar de una tiroiditis linfocitaria crónica, y son necesarias muestras quirúrgicas para establecer el diagnóstico correcto, con estudios inmunohistoquímicos posteriores. Existe, también, en la actualidad la posibilidad de realizar análisis moleculares específicos mediante el empleo de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, que permiten la distinción entre ambas entidades mediante análisis de ácido ribonucleico obtenido de células de la muestra de la punción¹¹.

Habitualmente, al igual que en el caso clínico, son linfomas no hodkinianos tipo B, la mayoría de ellos linfomas tipo MALT^{3,5,8}. Estos linfomas de células pequeñas se caracterizan por ser de bajo grado de malignidad. Según la clasificación Ann Arbor, en un 50% de los casos la enfermedad queda limitada al tiroides

(estadio IE). Como se realizó en nuestra paciente, el estudio de extensión requiere un hemograma completo, y pruebas de LDH, beta-2-microglobulina, pruebas hepáticas, biopsia de la médula ósea y TC cervicotorácicoabdominal, para valorar el estadio. También puede realizarse, como en nuestro caso, en el estudio de extensión, una gammagrafía con galio-67, aunque, según algunos autores, esta prueba no sirve para establecer con seguridad un diagnóstico diferencial entre el linfoma tiroideo y la tiroiditis crónica de Hashimoto¹².

Aunque existen controversias sobre el papel de la cirugía en este tipo de tumores^{4,13,14}, en el caso clínico presentado se realizó como tratamiento inicial el quirúrgico mediante tiroidectomía total, como está indicado en el caso de los tumores localizados en estadio IE^{13,15}, y también para la realización de un diagnóstico correcto anatomopatológico, seguido posteriormente de 4 ciclos de quimioterapia CHOP^{5,9}. En ocasiones, puede asociarse la quimioterapia a la radioterapia local como tratamiento combinado^{4,5}. En los linfomas no Hodgkinianos tipo MALT de células pequeñas, la radioterapia sola puede estar indicada si, tras un estudio exhaustivo, se puede determinar que la enfermedad está localizada^{16,17}. El pronóstico y la evolución de estos tumores dependen del estadio clínico en el diagnóstico y de la edad de presentación^{6,18}. Después del tratamiento inicial, hasta el 66% de los pacientes en estadios IE-IIIE consiguen remisiones completas a los 5 años de seguimiento¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Cataldo A, Sgroi AV, Occhipinti R, Nicotra A, Magro G, Li Destri G, et al. Rare malignant tumor of the thyroid. *G Chir.* 2004;25:420-3.
2. Greenspan FS, Gardner DG. The thyroid gland. En: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic and clinical endocrinology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 201-72.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-92.
4. Friedberg MH, Coburn MC, Monchik JM. Role of surgery in stage IE non Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Surgery.* 1994;116:1061-6.
5. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26:316-23.
6. DiBiase SJ, Grigsby PW, Guo C, Lin HS, Wasserman TH. Outcome analysis for stage IE and IIE thyroid lymphoma. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:178-84.
7. Skarsgard ED, Connors JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg.* 1991;126:1199-203.
8. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology.* 1996;28:25-32.
9. Matsuzuka F, Migauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid.* 1993;3:93-8.
10. 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.
11. Takano T, Miyachi A, Matsuzuka F, T, Miyachi A, Matsuzuka F, Yoshida H, et al. Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription-polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:671-5.
12. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Satoh K, Ohkawa M. Diagnosis of thyroid lymphoma and follow-up using Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2003;17:351-7.
13. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:307-13.
14. Diklic A, Zivaljevic V, Paunovic I, Krgovic K, Zivic R, Kalezic N, et al. Lymphoma and other rare malignant tumors of the thyroid. *Acta Chir Jugosl.* 2003;50:141-6.
15. Akcali Z, Sakalli H, Noyan T, Kayasekuc F, Ozyilkan O. Primary lymphoma of the thyroid: report of two cases. *East Afr Med J.* 2004;81:378-80.
16. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma: the case of combined modality therapy. *Cancer.* 1994;73:200-6.
17. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Sturgeon JF, Panzarella T, Patterson BJ. 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.
18. Lerma E, Arguelles R, Rigla M, Otal C, Cubero JM, Bague S, et al. Comparative findings of lymphocytic thyroiditis and thyroid lymphoma. *Acta Cytol.* 2003;47:575-80.