

# Armadilhas no diagnóstico do carcinoma papilífero associado à doença de Graves. Relato de caso

## *Pitfalls in papillary carcinoma diagnosis associated with Graves' disease. Case report*

Bruno Rocha Wanderley<sup>1</sup>, Leonardo Vieira<sup>2</sup>, Tariana Nunes Bandeira de Melo<sup>3</sup>, Mariza Marques de Oliveira<sup>4</sup>, Lucely Paiva<sup>5</sup>

Recebido do Serviço de Clínica Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge. Manaus, AM.

### RESUMO

A Doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo em áreas suficientes em iodo (60-80%)<sup>10</sup>. Por sua vez, o carcinoma papilífero, é o tumor tireoidiano mais frequente e é responsável por 80% dos casos de câncer de tireoide nos EUA<sup>12</sup>. Carcinomas da tireoide incidentais em pacientes com DG não são incomuns, mas a maioria deles são microcarcinoma papilar de tireoide de baixo risco, sem metástases em linfonodos ou invasão extratireoidiana<sup>4</sup>. Exames complementares quando realizado por profissionais experientes tornam-se instrumento de grande valia ao diagnóstico. Relata-se o caso de uma paciente feminina, 41 anos, em seguimento ambulatorial, com sintomas típicos de DG cujos exames iniciais mostravam-se normais e com subsequente avaliação apresentava nódulo tireoidiano com características de malignidade. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi compatível com Carcinoma Papilífero e a terapêutica cirúrgica indicada, seguida de dose ablativa iodo radioativo (<sup>131</sup>I) e supressiva com levotiroxina (LT<sub>4</sub>).

**Descritores:** Nódulo da glândula tireoide/diagnóstico; Neoplasias da glândula tireoide; Biópsia por agulha fina; Doenças de Graves; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The Graves Disease is one of the most common clinical forms of hyperthyroidism in iodine sufficient areas (60-80%). At the

same time, papillary thyroid carcinoma is the most frequent and responsible for 80% of thyroid cancer cases in US. Incidental thyroid cancer is common among patients with Graves disease, with no lymphonodal metastasis nor local extrathyroidal invasion. Complementary exams performed by experienced physicians are a valuable diagnostic tool. Here we describe of a 41 year-old female patient that was in outpatient care for classic Graves with typical symptoms, but with primary exams all normal. In the follow-up examination a single nodule with malignant characteristics was visualized and for the patient was indicated to Fine Needle Aspiration (FNA), which was positive for Papillary Carcinoma. Patient underwent surgical treatment followed by radioactive iodine therapy and a suppressing dose of levothyroxine.

**Keywords:** Thyroid nodule/diagnosis; Thyroid neoplasms; Biopsy, fine-needle; Graves disease; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

A primeira descrição de câncer de tireoide em pacientes com hipertireoidismo foi de Sokal em 1954, quando revisou 10.839 pacientes com Doença de Graves (DG) e encontrou sete casos (0,06%) de carcinoma diferenciado de tireoide (CDT)<sup>1</sup>.

O risco de carcinoma de tireoide em um paciente com hipertireoidismo clínico foi considerado bastante baixo<sup>2</sup>. No entanto, a coexistência de hipertireoidismo e carcinoma de tireoide é tema de considerável controvérsia<sup>3,4</sup>. Behar<sup>5</sup> aponta para uma incidência que varia de 0,15% a 9% com uma tendência crescente ao longo dos anos. Os poucos dados de séries retrospectivas mencionam uma incidência entre 1 e 5,8%<sup>6,7</sup>. Ergin et al<sup>8</sup>, compararam a incidência de CDT em 245 pacientes com DG e 148 pacientes eutireoideos com bócio submetidos à tireoidectomia na Cleveland Clinic e observaram prevalência semelhante de microcarcinoma papilífero entre os paciente com DG e os pacientes eutireoideos com bócio (26 x 28%, respectivamente) e que é aumentada em relação a população em geral. Também Chen et al.<sup>9</sup>, avaliando 5025 pacientes com DG e 20.100 pacientes sem a doença observaram que o risco relativo para desenvolver o câncer de tireoide é 16 vezes maior em pacientes com DG.

Relatamos um caso de uma paciente com Carcinoma Papilífero da Tireoide (CPT) associado à Doença de Graves com o objetivo de ressaltar a importância de uma avaliação completa e confiável.

1. Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Hospital de Base. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

3. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil

5. Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia da Sociedade Brasileira de Endoc. e Metabologia – SBEM, Manaus, AM, Brasil.

Data de submissão: 28/03/2015 – Data de aceite: 06/04/2015

Conflito de interesse: nenhum.

#### Endereço para correspondência:

Bruno Rocha Wanderley  
Rua Piratininga, 566, apto. 23 – Vila Tibério  
CEP: 14050-150 – Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: bwanderley@hotmail.com

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 41 anos, natural e procedente de Manaus-Amazonas. Evoluindo há dois anos com palpitação, tremores, insônia, irritação e polifagia, além de picos hipertensivos. Ao exame apresentava-se corada, hidratada, acianótica, anictérica, eupneica, pele úmida, com tremores de extremidades, pressão arterial de 140x80mmHg, frequência cardíaca de 110bpm e IMC de 32,4kg/m<sup>2</sup>. Glândula tireoide discretamente aumentada de volume e mergulhante à palpação. Os exames iniciais confirmaram hipertireoidismo: TSH 0,01μUI/mL ou mUI/L (0,5 a 5,5) e T4L 2,4ng/dl (0,8 a 1,8); cintilografia (CI) de tireoide com Iodo<sup>131</sup> revelou bócio difuso hipercaptante (captação de 24h=39,7%) e ultrassonografia (USG) de tireoide evidenciando textura difusamente heterogênea, mas ausência de nódulos, com volume total de 20cm<sup>3</sup> (VR: 5 a 15cm<sup>3</sup>). Iniciado Tapazol 40mg/dia, Atenolol 50mg/dia e solicitado dose terapêutica de Iodo para Graves. No entanto, antes da administração do Iodo, paciente retorna trazendo USG antiga mostrando nódulo tireoidiano. Sendo este resultado confirmado em um novo exame: Nódulo sólido, hipocóico, sem halo, com microcalcificações, medindo 9,7x7,6mm, localizado entre o lobo esquerdo e istmo (Grau IV - Classificação ultra-sonográfica dos nódulos tireóideos) (Figura 1). Suspendeu-se a dose terapêutica de Iodo e nova CI evidenciou bócio difuso hipercaptante com área fria em lobo esquerdo, e captação de 24h de 71,49%. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi compatível com Carcinoma Papilífero: grande quantidade de material celular, ora em blocos sólidos, ora em arranjos papilíferos, ora isolados, com núcleos apresentando anisocariose, muitos com nucléolos, outros com inclusões intranucleares, em fundo com colóide denso e hemático. A paciente foi submetida à tireoidectomia total com esvaziamento linfonodal e o histopatológico confirmou Carcinoma Papilar (multicêntrico, acometendo ambos os lobos glandulares e istmo, medindo a maior lesão 1,0cm, não encapsulado, com de foco de invasão angiolinfática, metástases em 3 de 3 linfonodos periglandulares examinados e tireoidite associada) (Figura 2). Após cirurgia, foi realizada terapia adjuvante com dose de iodo radioativo (150mCi). E, atualmente a paciente encontra-se em bom estado geral, assintomática,

em uso de levotiroxina 150mcg/dia, mantendo acompanhamento regular no ambulatório de endocrinologia com TSH <0,1mUI/L, T4L normal, anticorpo anti-tireoglobulina negativo e tireoglobulina 0,88ng/mL.

## DISCUSSÃO

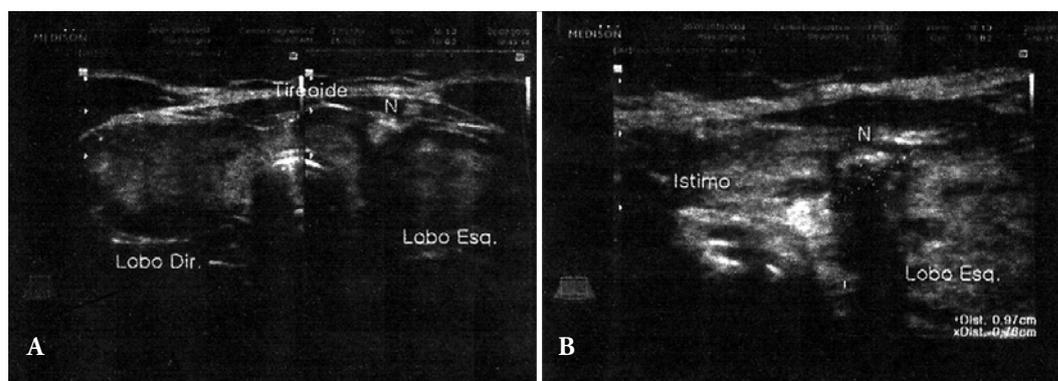
A Doença de Graves constitui a forma mais comum de hipertireoidismo em áreas suficientes em iodo (60-80%)<sup>10</sup>. É uma doença autoimune que se caracteriza pela presença de tireotoxicose, bócio difuso tóxico, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial)<sup>11</sup>. Por sua vez, o carcinoma papilífero, é o tumor tireoidiano mais frequente e é responsável por 80% dos casos de câncer de tireoide nos EUA<sup>12</sup>.

As razões do desencadeamento do processo autoimune na Doença de Graves ainda não estão completamente entendidas, mas estão possivelmente envolvidos fatores como susceptibilidade genética, fatores constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica) e fatores ambientais (estresse, ingestão de iodo, tabagismo e a ação de agentes infecciosos)<sup>13,14,15</sup>. Por outro lado, o único fator de risco para o desenvolvimento do câncer de tireoide bem demonstrado clinicamente, epidemiológica e experimentalmente, é a exposição à radiação ionizante<sup>16</sup>.

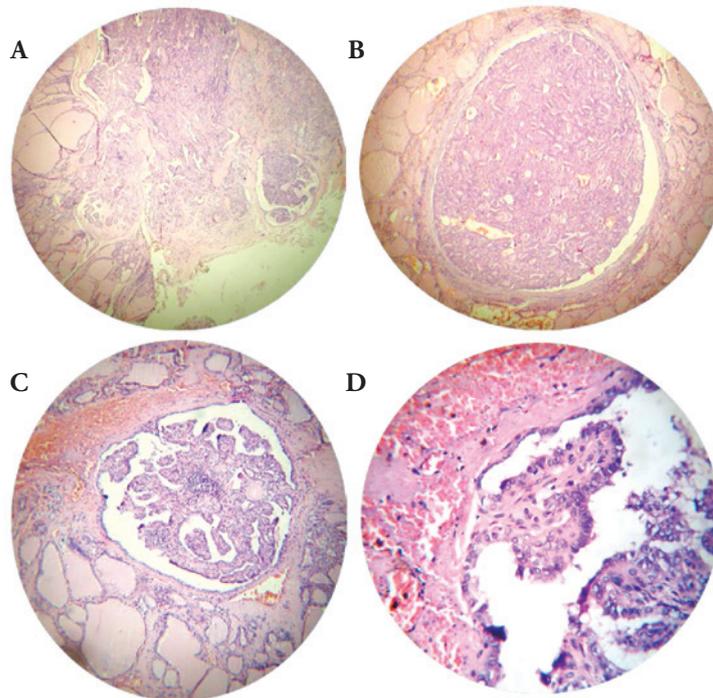
O surgimento de um nódulo frio palpável no contexto de um bócio difuso hiperfuncionante pode indicar malignidade<sup>17</sup>. Nas ocasiões em que seja difícil palpar nódulos de pequeno tamanho no interior de um bócio difuso, a ultrassonografia cervical é útil como estudo diagnóstico<sup>18</sup>.

A ultrassonografia da tireoide, por ser um método simples, não-invasivo e apresentar boa correlação com os aspectos macroscópicos da glândula tireoide, é cada vez mais utilizada para identificar os nódulos que apresentam maior risco de malignidade. A presença de algumas características ultrassonográficas como hipocogenicidade, microcalcificações, contornos irregulares e vascularização central ao Doppler, aumenta o risco de malignidade da lesão<sup>19</sup>.

A cintilografia de tireoide é usada para determinar o estado funcional dos nódulos da tireoide. E, nódulos autônomos (quentes) à cintilografia são geralmente considerados benignos, com risco de albergar malignidade inferior a 0,2%<sup>20</sup>.



**Figura 1.** Ultrassonografia da tireoide em escala cinza (A: transversa, B: transversa ampliada, N: nódulo).



**Figura 2.** Estudo histológico evidenciando o Carcinoma papilífero de tireoide A: (H&E 20x), B: (H&E 40x), C: (H&E 40x), D: (H&E 200x).

Atualmente, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o procedimento diagnóstico inicial em qualquer nódulo tireoidiano com tamanho superior a 1cm<sup>21</sup>. Em inúmeros estudos tem sido demonstrado que a PAAF de nódulos tireoidianos diminuiu o número de pacientes tratados com cirurgia, aumentou o número e a porcentagem de tumores malignos encontrados na cirurgia e dobrou o número de casos acompanhados clinicamente<sup>22</sup>.

É interessante salientar que a US da tireoide não está indicada rotineiramente na avaliação do hipertireoidismo e está reservada somente nos casos de nódulo tireoidiano encontrados à palpação<sup>23</sup>. Carcinomas da tireoide incidentais em pacientes com DG não são incomuns, mas a maioria deles são microcarcinomas papilíferos de tireoide de baixo risco, sem metástases em linfonodos ou invasão extratireoidiana<sup>4</sup>. Todavia, alguns estudos sugerem que o câncer de tireoide não é apenas mais comum do que o esperado em pacientes com DG, mas também pode ser mais agressivo<sup>25</sup>.

A possível coexistência de câncer de tireoide no contexto de um paciente com hipertireoidismo deve ser levada em conta na hora de decidir a opção terapêutica mais apropriada<sup>17</sup>. A cirurgia é o tratamento de eleição dos tumores de tireoide e, nos carcinomas diferenciados, é complementada, a depender do estadiamento do tumor, com dose ablativa de iodo radioativo (<sup>131</sup>I), seguido de terapêutica supressiva com levotiroxina (LT<sub>4</sub>). Dosagem de tireoglobulina (TG) sérica e pesquisa de corpo inteiro (PCI) com (<sup>131</sup>I) são os exames utilizados no seguimento dos pacientes operados por carcinoma diferenciado de tireoide<sup>21</sup>.

No caso relatado, tratava-se de uma paciente com diagnóstico clínico, laboratorial e de imagem sugestivos de DG em seguimento ambulatorial. O US de tireoide foi solicitado e, apesar de não ser rotineiramente indicado na avaliação do hipertireoi-

dismo, à exceção da presença de nódulos tireoidianos concomitantes, foi realizado para checar a glândula que, ao exame físico, apresentava-se discretamente aumentada de volume e mergulhante a palpação. Conduto, foi inicialmente um método falho em demonstrar a existência do nódulo tireoidiano. Isso ocorre, muitas vezes, devido ao tamanho do nódulo que pode ser muito pequeno, mas principalmente relacionada a sensibilidade e especificidade do exame, por ser examinador dependente, cuja acurácia aumenta quando realizada por profissional experiente. Por sua vez a cintilografia também não detectou a presença de nódulo frio na avaliação inicial e que mais tarde foi evidenciado após repetição de exames subsequentes. Nos exames posteriores, uma nova US foi capaz de localizar o nódulo tireoidiano, bem como demonstrar características de malignidade através da hipocogenicidade e microcalcificações, assim como a cintilografia repetida, evidenciou bócio difuso hipercaptante com área fria, também indicativo de risco aumentado para neoplasia. A paciente foi submetida então a PAAF que confirmou o diagnóstico e guiou o tratamento através da tireoidectomia total associado a esvaziamento linfonodal, no histopatológico, já apresentando acometimento ganglionar dos três linfonodos extraídos.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar da clínica consequente ao distúrbio hormonal, no caso, tireotoxicose, ser o motivo da consulta, o médico não pode esquecer que a doença nodular maligna pode estar presente. Uma avaliação cuidadosa é de suma importância, para o correto diagnóstico e tratamento, assim como a realização de exames por profissionais experientes. Em que pese que a

realização da ultrassonografia não seja exame recomendado na avaliação de pacientes com DG que serão submetidos à iodoterapia, sua realização poderá determinar a conduta terapêutica mais adequada para o caso.

## REFERÊNCIAS

1. Sokal JE. Incidence of malignancy in toxic and non toxic nodular goiter. *JAMA* 1954;154:1321-1325.
2. SC Sistla, J. John, N. Maroju, D. Basu. Hyperfunctioning Papillary Carcinoma of Thyroid: A Case Report And Brief Literature Review. *The Internet Journal of Endocrinology*. 2007, Vol 3. Issue 2, p4.
3. Peixoto et al. Câncer de Tireóide e Doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47.
4. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015 Mar;26(1):48-53
5. Behar R, Arganini M, Wu T-C, McCormick M, Syraus FH, DeGroot LJ, Kaplan EL: Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986;100:1121-1127, 1986.
6. Iranmanesh P, Puztaszen M, Robert J, Meyer P, Schiltz B, Sadowski SM, Goumaz MO, Triponez F. Thyroid Carcinoma in Hot Nodules: Review of the Literature. *World J Endoc Surg* 2013;5(2):50-54.
7. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, Cavallaro A. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2003;60:79-83.
8. Ergin AB, Saralaya S, Olansky. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol*. 2014 Nov-Dec;35(6):784-90.
9. Chen, YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FT, Peng CL, Sung FC, Cheng YH, Kao CH. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid*. 2013 Jul;23(7):879-84.
10. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-43.
11. Neves C et al. Doença de Graves. *ARQUIVOS DE MEDICINA* 2008;22(4/5):137-46.
12. Ferraz AR et al. Diagnóstico e tratamento do câncer da tireóide. Projeto diretrizes, abril de 2001
13. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 1998;8:627-34.
14. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4656-64.
15. Koshiyama H. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1996;45:111-16.
16. Ward LS; Maciel RMB. Câncer diferenciado da tireóide. Fatores de risco e diagnóstico. Projeto Diretrizes, 2006.
17. Zanella E, Rulli F, Muzi M, Sianesi M, Danese D, Sciacchitano A et al. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroid patients treated by surgery. *World J Surg* 1998;22:473-478.
18. Ozaki O, Ito K, Koyabashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *WJ Surg* 1990;14:437-441.
19. Camargo R, Tomimori, E. Uso da ultrassonografia no diagnóstico e seguimento do carcinoma bem diferenciado da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/5:783-792.
20. De Rosa G, Testa A, Maurizi M, Satta MA, Aimoni C, Artuso A, E Silvestri, Rufini V, Troncone. Carcinoma da tireóide simulando um adenoma tóxico. *Eur J Nucl Med* 1990;17(3-4):179-84.
21. Adriane de A. Cardoso Mara A.D. Pianovski Suzana N. França Rosana M. Pereira Margaret Boguzewski Romolo Sandrini Calixto A. Hakin Neto Luiz M. Colloço Hans Graf Luiz de Lacerda Filho. Câncer de Tireóide na Infância e Adolescência—Relatode 15 Casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 48 no 6 Dezembro 2004.
22. Daniel Andrade Tinoco de SouzaI; Heloisa Maria Pereira FreitasII; Mônica MuzziIII; Antonio Carlos Pires CarvalhoIV; Edson MarchioriV. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia de nódulos tireoidianos: estudo de 63 casos. *Radiol Bras* vol.37 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2004.
23. Ana Luiza Maia; Rafael S. Scheffel; Erika Laurini Souza Meyer; Gláucia M. F. S. Mazeto; Gisah Amaral de Carvalho; Hans GrafIV; Vaisman; Lea M. Z. Maciel; Helton E. Ramos; Alfio José Tincani; Nathalia Carvalho de Andrada; Laura S. Ward. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.57 no.3 São Paulo Apr. 2013
24. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al, Revised American Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA). Guidelines Taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
25. Kalliopi Pazaitou-Panayiotou, Petros Perros, Maria Boudina, George Siardos, Apostolos Drimonitis, Frideriki Patakiaouta, and Iraklis Vainas. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: the Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol* 159 799-803.