



RELAÇÃO ENTRE TIREOIDITE AUTO-IMUNE E CARCINOMA PAPILAR DA TIREÓIDE

RELATIONSHIP BETWEEN AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID

Alexandre ROBERTI¹
Abrão RAPOPORT²
Odilon DENARDIN²
Jozias de ANDRADE SOBRINHO²

RESUMO

Objetivo

Verificar a relação entre a tireoidite auto-imune e o carcinoma papilar da tireóide em pacientes submetidos à tireoidectomias entre 1994 e 2003.

Métodos

Foram selecionados 89 pacientes com carcinoma papilar pareados com 89 pacientes portadores de bócio colóide integrantes do grupo-controle, randomizados segundo o critério de idade e sexo. Todos os pacientes foram avaliados quanto à associação com tireoidite auto-imune.

Resultados

Dos 89 pacientes com carcinoma papilar, 17 (19,1%) apresentavam tireoidite auto-imune, enquanto nos 89 indivíduos do grupo-controle apenas 4 (4,5%) cursaram com a doença inflamatória, evidenciando uma diferença significativa na frequência de tireoidite nos casos de câncer papilar ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,003$).

¹ Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás. 1ª Avenida, s/n, St. Universitário, Campus I, 74605-020, Goiânia, GO, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A. ROBERTI.

² Professores, Serviço de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Hospital Heliópolis. São Paulo, SP, Brasil.

Conclusão

Os resultados do presente estudo demonstram uma ocorrência maior de doença inflamatória em portadores de carcinoma papilar da tireóide quando comparados com portadores de bócio colóide. Essa relação indica que novos estudos devem ser realizados para verificar se os mesmos estímulos que contribuem à tireoidite auto-imune podem agir como iniciadores do câncer da tireóide.

Termos de indexação: bócio; neoplasias da glândula tireóide; tireoidite auto-imune.

ABSTRACT

Objective

To verify the relationship between autoimmune thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid in patients submitted to thyroidectomies between 1994 and 2003.

Methods

Eighty nine patients with papillary carcinoma were paired with 89 patients with colloid goiter belonging to the control group, randomized according to age and gender criteria. All patients were evaluated regarding an association with autoimmune thyroiditis.

Results

Of the 89 patients with papillary carcinoma, 17 (19.1%) presented autoimmune thyroiditis while the 89 patients in the control group, only 4 (4.5%) presented the inflammatory disease, evidencing a significant difference in the rate of thyroiditis in the cases of papillary cancer ($\chi^2 = 9.12$; $p = 0.003$).

Conclusion

The results of this study show a higher occurrence of inflammatory disease in patients with papillary carcinoma of the thyroid when compared with patients with colloid goiter. This relationship indicates that new studies must be carried out to verify if the same stimuli that contribute to autoimmune thyroiditis can set off thyroid cancer.

Indexing terms: goiter; thyroid neoplasms; thyroiditis, autoimmune.

INTRODUÇÃO

Os infiltrados linfocitários da glândula tireóide são encontrados em uma grande variedade de doenças: tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica, bócio nodular e câncer da tireóide. Os graus de substituição do parênquima tireoidiano por linfócitos variam de infiltrados difusos a pequenas alterações focais encontradas nos bócios nodulares e carcinomas¹. A tireoidite auto-imune é uma condição comum².

Para o cirurgião de cabeça e pescoço o tratamento das doenças da tireóide é um desafio que requer o conhecimento da anatomia da tireóide,

da bioquímica, da fisiologia e familiaridade com as doenças do sistema endócrino. As doenças auto-imunes da tireóide representam um espectro que vai da hipofunção à hiperfunção³.

O nome tireoidite de Hashimoto tem persistido na literatura descrevendo "tireoidite auto-imune". O termo tireoidite de Hashimoto deveria exclusivamente ser utilizado para descrever pacientes com bócio, hipotireoidismo que demonstrem altos títulos de anticorpos antitireóide ou presença de citologia ou biópsia comprovando a enfermidade³.

A tireoidite auto-imune é reconhecida como a causa mais comum de hipotireoidismo em pacientes não submetidos à tireoidectomias ou

iodoterapia. O hipotireoidismo é uma doença muito comum particularmente na população adulta do sexo feminino⁴.

Em 1953, pela primeira vez na literatura médica, foi descrita uma associação entre a tireoidite e dois casos de carcinoma papilar da tireóide⁵.

Na atualidade a relação entre doenças inflamatórias e neoplasias está bem estabelecida em certos tecidos^{6,7}, sendo controversa na tireóide. Um risco aumentado de desenvolver neoplasias da tireóide nos pacientes com tireoidite auto-imune permanece não comprovado⁸. As evidências histológicas sugerem que o carcinoma da tireóide possa se originar da proliferação epitelial da tireoidite auto-imune⁹. Existe uma teoria lógica para explicar essa coexistência; o hipotireoidismo se desenvolve insidiosamente na tireoidite auto-imune e as glândulas nessa condição são expostas a um período prolongado de estimulação pelo hormônio tireoestimulante (TSH), situação clínica que reconhecidamente leva ao carcinoma tireoidiano¹⁰.

O objetivo deste trabalho foi verificar a possibilidade de associação entre tireoidite auto-imune e o carcinoma papilar da tireóide.

MÉTODOS

Foram realizadas no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, Hospital Escola da Universidade Católica de Goiás, 1 399 tireoidectomias de janeiro de 1994 a dezembro de 2003. Esses pacientes tiveram seus prontuários analisados e seus laudos anatomopatológicos revisados. As tireoidectomias foram indicadas utilizando os critérios clássicos: a) bólios tóxicos; b) bólios simples com suspeita de malignidade; c) bólio simples com sinais ou sintomas de compressão de estruturas do pescoço; d) bólios mergulhantes ou intratorácicos; e) por razões estéticas; f) neoplasias tireoidianas¹¹.

Foram selecionados 94 pacientes com carcinoma papilar. Porém, 5 desses pacientes apresentavam outras doenças associadas e foram excluídos. Permaneceram 89 pacientes que ou não

apresentavam nenhuma associação ou a associação existente era somente com a tireoidite de Hashimoto.

Esses 89 pacientes foram pareados com o grupo-controle selecionado entre os pacientes portadores de bócio colóide, utilizando-se os seguintes critérios: sexo, idade e ano do procedimento cirúrgico (quando para a mesma idade e sexo havia mais de um paciente no grupo-controle, a escolha era para a cirurgia realizada no mesmo ano). Para todos os pacientes do grupo-controle a única associação aceita era de bócio colóide e tireoidite auto-imune.

O método estatístico compreendeu a apresentação dos dados descritivos referentes à idade e ao sexo, e a aplicação de teste não paramétrico. O teste estatístico do qui-quadrado foi utilizado para a comparação das frequências observadas de tireoidite auto-imune, nos grupos com câncer e controle. Foi utilizado o programa SPSS for Windows 13.0 e considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição de sexo e idade nos dois grupos de estudo mostrou um grupo-controle com idade variando de 17 a 76 anos, média e desvio-padrão de 43 ± 15 anos com 78 indivíduos do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Os limites de idade do grupo com câncer foram de 16 a 76 anos, média e desvio-padrão de 43 ± 15 anos e distribuição de 78 mulheres e 11 homens. Os resultados anatomopatológicos mostraram que dos 89 pacientes com carcinoma papilar, 17 (19,1%) apresentavam tireoidite linfocítica. Dos 89 pacientes do grupo-controle com bócio colóide, com a mesma idade e sexo, apenas 4 (4,5%) tiveram a tireoidite linfocítica associada; essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,03$) (Tabela 1).

A associação entre a tireoidite auto-imune e o carcinoma papilar da tireóide foi descrita pela primeira vez há quase 50 anos⁵. Essa associação permanece controversa, alguns autores acreditam que exista^{5,9,10,12-16}, outros autores negam a possibilidade^{3,17-19}.

Tabela 1. Frequência de tireoidite auto-imune em casos de carcinoma papilar e de bócio colóide.

Casos	Tireoidite linfocítica					
	Presente		Ausente		Total	
	n	%	n	%	n	%
Carcinoma papilar	17	19,10	72	80,90	89	100,0
Bócio colóide	4	4,50	85	95,50	89	100,0
Total	21		157		178	100,0

$\chi^2=9,12$ e $p<0,03$.

Nesta casuística, observou-se nos pacientes com carcinoma papilar a associação em 19,1%, contra 4,5% nos controles. Em dois outros estudos^{4,10} com pacientes e controles os autores encontraram nos casos de carcinoma tireoidiano a associação com tireoidite de Hashimoto em 38,0% dos pacientes, e nos controles, a associação de 11,0%^{4,10}.

Neste estudo evidencia-se a possibilidade de uma associação, mas a natureza dessa associação permanece em discussão. Existem muitos fatores que podem influenciar o aparecimento dessas duas entidades patológicas.

A suplementação de iodo parece ter papel importante na gênese da tireoidite auto-imune²⁰ e do carcinoma papilar da tireóide^{17,21}. Após a introdução terapêutica e profilática do iodo, pode ocorrer um aumento de incidência das tireoidites²⁰. Alguns autores negam essa possibilidade²². A relação entre a ingestão de iodo e o risco de desenvolver doenças na tireóide tem a forma de "U". Na ingestão abaixo do normal e acima do normal encontramos aumento de doenças na tireóide²³. Em muitas áreas do mundo onde havia deficiência da ingestão de iodo, atualmente existe excesso da ingestão do mineral, podendo ocasionar agravos à saúde²⁴. O aumento da ingestão de iodo pode ter contribuído para as mudanças nos modelos histopatológicos, particularmente nos relacionados ao tipo e grau da infiltração linfocítica¹.

Outro fator importante a ser considerado é o hipotireoidismo. A tireoidite auto-imune pode ser atribuída a um defeito de imunorregulação que

afetaria a resposta imune por meio de uma predisposição genética. O desenvolvimento muitas vezes insidioso do hipotireoidismo leva a uma estimulação crônica da tireóide pelos níveis elevados de TSH. Essa estimulação poderia induzir a formação de bócio, iniciar e promover o crescimento de neoplasias tireoidianas. Os pacientes que estão em maior risco de desenvolver neoplasias malignas são aqueles que apresentam um nódulo dominante¹⁶, que não responde à terapia supressiva ao TSH. Porém, existem evidências de que as doenças da tireóide que desenvolvem hipotireoidismo não se associem com neoplasias malignas²⁵.

A histologia convencional é considerada um pilar no diagnóstico do carcinoma papilar e a imuno-histoquímica vem recentemente demonstrando técnicas que podem auxiliar muito como adjuvantes no diagnóstico. Atualmente o diagnóstico do carcinoma papilar está relacionado com o rearranjo do proto-oncogene *REarranged During Transfection/Papillary Thyroid Carcinoma* (RET/PTC). Localizado no cromossomo 10, o proto-oncogene RET tem participação no controle da migração da crista neural e da diferenciação neuroectodérmica durante o período de desenvolvimento embrionário, que não é expresso normalmente no epitélio folicular. O aumento da expressão do RET é encontrado em tumores derivados de células da crista neural. Rearranjos do RET levam a uma expressão gênica em aproximadamente 50% dos carcinomas papilares. O carcinoma papilar e a tireoidite auto-imune se misturam quanto à morfologia, modelo imuno-histoquímico e perfil molecular. Mesmo sendo considerada uma condição benigna, a tireoidite auto-imune pode evidenciar rearranjo do RET/PTC²⁶.

A relação entre doenças inflamatórias e neoplasias está bem estabelecida em certos tecidos, sendo controversa na tireóide. A detecção freqüente do p63 em tireoidite auto-imune e carcinoma tireoidiano em contraste com a sua detecção incomum nos pacientes com outras neoplasias e na

doença de Graves é importante ao correlacionar as duas entidades. Esses achados indicam a possibilidade dessas duas doenças se inter-relacionarem⁸.

Os resultados deste estudo demonstram uma ocorrência maior de doença inflamatória em portadores de carcinoma papilar da tireóide quando comparados com portadores de bócio colóide. Essa concomitância indica que novos estudos imuno-histoquímicos e genéticos devam ser realizados para verificar se os mesmos estímulos que contribuem à tireoidite auto-imune podem agir como iniciadores do câncer da tireóide²⁷. Pode haver um efeito favorável sobre o prognóstico do paciente com carcinoma diferenciado da tireóide e tireoidite auto-imune associados²⁸. Estudos prospectivos devem ser realizados para melhor avaliar o fato. Considerando ainda a prevalência da associação e sua significância estatística, recomendamos a pesquisa de nódulos de tireóide em indivíduos com tireoidite auto-imune, assim como sua avaliação citopatológica para o diagnóstico e terapêutica precoces.

REFERÊNCIAS

- Weaver DK, Batsakis JG, Nishiyama RN. Relationship of iodine to "lymphocytic goiters". *Arch Surg.* 1969; 98(2):183-6.
- McKee RF, Krukowski ZH, Matheson NA. Thyroid neoplasia coexistent with chronic lymphocytic thyroiditis. *Br J Surg.* 1993; 80(10):1303-4.
- Maceri DR, Sullivan MJ, McClatchney KD. Autoimmune thyroiditis: pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope.* 1996; 96(1):82-6.
- Walker RP, Paloyan E. The relationship between Hashimoto's thyroiditis, thyroid neoplasia and primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23(2):291-302.
- Crile Jr G. Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma. *Cancer.* 1953; 6(1):57-62.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Exploring the links between systemic lupus erythematosus and cancer. *Rheum Dis N Am.* 2005; 31(2):387-402.
- Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2002; 41(10):1095-100.
- Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz S, Burstein DE. Expression of p63 papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link. *Human Pathol.* 2003; 34(8):764-9.
- Hirabayashi RN, Lindsay S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obst.* 1965; 121(2):243-52.
- Ott RA, MacCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg.* 1987; 53(8):442-5.
- Ferraz AR, Brandão LG, Silva Filho GB, Toledo AC. Clínica cirúrgica Alípio Correa Neto. 4.ed. São Paulo: Sarvier; 1994. p.604-10.
- Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Cancer.* 1995; 76(11):2312-18.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *Arch Surg.* 1955; 70(2):291-7.
- Chesky VE, Hellwig CA, Welch JW. Cancer of the thyroid associated with hashimoto's disease: an analysis of forty-eight cases. *Am Surg.* 1962; 28:679-85.
- Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery.* 1985; 98(6):1202-6.
- Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery.* 1999; 126(6):1070-7.
- Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in na endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol.* 1985; 108(1):55-60.
- McLeod MK, East ME, Burney RE, Harness JK, Thompson NW. Hashimoto's thyroiditis revisited: the association with thyroid cancer remains obscure. *World J Surg.* 1988; 12(4):509-12.
- Crile Jr G, Hazard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 147(3):350-2.
- Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid.* 2003; 13(5):485-9.
- Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid.* 2001; 11(5):483-6.

22. Zimmerman MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Thyroid. 2003; 13(2):199-203.
23. Laurberg P, Bülow P, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Enviromental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. Thyroid. 2001; 11(5):457-69.
24. Delange F, Bernoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century. Thyroid. 2001; 11(5):437-47.
25. From G, Mellemggaard, Knudsen Nill, Jorgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. Thyroid. 2000; 10(8):697-700.
26. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. Hystopathology. 2002; 41(4):357-62.
27. Eisenberg BL, Hensley SD. Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Arch Surg. 1989; 124(9):1045-7.
28. Souza SL, Assumpção LVM, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancers. Thyroid. 2003; 13(5):491-5.

Recebido em: 13/5/2005

Versão final reapresentada em: 8/3/2006

Aprovado em: 27/3/2006