

## ARMADILHAS NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA PAPILÍFERO ASSOCIADO A HIPERTIREOIDISMO: RELATO DE CASO

TRAPS IN THE DIAGNOSIS OF PAPILLARY CARCINOMA ASSOCIATED WITH HYPERTHYROIDISM: A CASE REPORT

TRAMPAS EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA PAPILAR ASOCIADO AL HIPERTIROIDISMO: INFORME DE CASO

Lilian Maria de Godoy Soares<sup>1</sup>

Letícia de Faria Vidale<sup>2</sup>

Taciane Ribeiro Costa<sup>3</sup>

**RESUMO: Objetivo:** Relatar caso de uma idosa com hipertireoidismo subclínico e nódulos na tireoide que, após investigação clínica, concluiu-se diagnóstico de Carcinoma Papilífero da tireoide; assim como enaltecer a importância de realizar uma avaliação completa para um diagnóstico precoce e confiável. **Detalhamento do Caso:** Paciente sexo feminino, 71 anos, em seguimento ambulatorial, com sintomas de Doença de Graves, cujos exames iniciais evidenciaram um TSH baixo e T<sub>4</sub> normal, e com subsequente avaliação apresentava nódulo tireoidiano com características de malignidade ao USG. A Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) foi compatível com Carcinoma Papilífero. **Considerações finais:** O hipertireoidismo é uma doença endócrina de alta prevalência na população brasileira, e sua principal causa é a Doença de Graves (60-80%). Apesar de sua associação com Carcinoma Papilífero costumar ser um evento não comumente encontrado, pode ocorrer em parte da população. Por esse motivo, exames complementares em pacientes com diagnóstico de DG associado a nódulo tireoidiano são de extrema necessidade.

820

**Palavras-chave:** Nódulos em hipertireoidismo. Carcinomas da tireoide. Neoplasias na doença de Graves. Câncer Papilífero.

**ABSTRACT: Objective:** To report the case of an elderly woman with subclinical hyperthyroidism and thyroid nodules who, after clinical investigation, concluded a diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma; as well as highlighting the importance of

<sup>1</sup> Mestra em Engenharia biomédica. Universidade Brasil, UNIVBRASIL, Sao Paulo, Brasil. Especialização em Medicina do Trabalho. Universidade São Francisco, USF- Braganca Paulista, Brasil. Especialização - Residência médica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC, Brasil. Especialização - Residência médica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC, Brasil. E-mail: lilianmariags@hotmail.com.

<sup>2</sup> Graduanda em medicina na Universidade Brasil. -E-mail: leticiavidale@hotmail.com.

<sup>3</sup> Graduanda em medicina na Universidade Brasil. E-mail: taciaanerc@hotmail.com.

performing a complete assessment for an early and reliable diagnosis. **Case Details:** Female patient, 71 years old, under outpatient follow-up, with symptoms of Graves' Disease whose initial exams showed a low TSH and normal T<sub>4</sub>, and with subsequent evaluation presented a thyroid nodule with malignant characteristics at USG. Fine Needle Aspiration Puncture (FNAB) was compatible with Papillary Carcinoma. **Final considerations:** Hyperthyroidism is a highly prevalent endocrine disease in the Brazilian population, and its main cause is Graves' disease (60-80%). Although its association with Papillary Carcinoma is usually an event not commonly found, it can occur in part of the population. For this reason, complementary tests in patients diagnosed with GD associated with a thyroid nodule are extremely necessary.

**Keywords:** Nodules in hyperthyroidism. Carcinomas of the thyroid. Neoplasms in Graves' disease. Papillary Cancer.

**RESUMEN: Objetivo:** Informar el caso de una anciana con hipertiroidismo subclínico y nódulos tiroideos que, luego de la investigación clínica, concluyó con el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides; así como destacar la importancia de realizar una valoración completa para un diagnóstico precoz y fiable. **Detalles del caso:** Paciente de sexo femenino, 71 años, en seguimiento ambulatorio, con síntomas de Enfermedad de Graves, cuyos exámenes iniciales mostraron TSH baja y T<sub>4</sub> normal, y con evaluación posterior presentó un nódulo tiroideo con características malignas en USG. La punción por aspiración con aguja fina (PAAF) fue compatible con el carcinoma papilar. **Consideraciones finales:** El hipertiroidismo es una enfermedad endocrina de alta prevalencia en la población brasileña y su principal causa es la enfermedad de Graves (60-80%). Aunque su asociación con el carcinoma papilar suele ser un evento que no se encuentra comúnmente, puede ocurrir en parte de la población. Por ello, las pruebas complementarias en pacientes diagnosticados de EG asociada a un nódulo tiroideo son sumamente necesarios.

**Palabras clave:** Nódulos en hipertiroidismo. Carcinomas de tiroides. Neoplasias en enfermedad de Graves. Cáncer papilar.

## INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina, localizada na região cervical anterior, com peso que varia entre 10 e 20 gramas; é formada por dois lóbulos, sendo que cada um mede 4 cm de comprimento, 2cm de largura e 1,5 a 2 cm de profundidade. Essa glândula é responsável pela produção de hormônios tireoidianos, chamados de Triódotironina (T<sub>3</sub>) e Tiroxina (T<sub>4</sub>). Quando há uma hiperfunção da glândula, ou seja, um aumento da produção e liberação dos hormônios tireoidianos, caracterizamos como hipertireoidismo.

A doença de Graves constitui a principal causa de hipertireoidismo, responsável por 60% a 90% dos casos. Trata-se de uma desordem auto imunológica que causa uma anomalia no funcionamento da glândula, com manifestações clínicas diversas, sendo as mais prevalentes: nervosismo, fadiga, palpitações, perda de peso, sudorese, ansiedade, taquicardia, oftalmopatia, tremor, bócio, mixedema pré-tibial, entre outras (Boelaert, K, et al., 2010). As razões do desencadeamento do processo autoimune na doença de Graves ainda não é muito conhecida, porém sabe-se que nestes pacientes, os linfócitos B sintetizam anticorpos contra os receptores de hormônio estimulante da tireoide (TSH), localizados na membrana da célula folicular da tireoide, que podem causar assim, sua hiperfunção. A prevalência do hipertireoidismo na população idosa varia entre 0,7 a 3%, sendo mais comum em mulheres (Rosario, PR, et al., 2013).

Em tempos atrás, acreditava-se que o hipertireoidismo excluía a possibilidade de neoplasia da glândula da tireoide (Beahrs, OH, et al., 1951). Ainda que essa relação não seja claramente estabelecida, foi inicialmente estudada a partir do ano de 1948, quando houve relatos na literatura sobre essa associação (Pemberton JJ e Black BM, 1948). A primeira descrição de câncer de tireoide em pacientes com hipertireoidismo foi feita por Sokaul, no ano de 1954, quando revisou 10.839 pacientes com Doença de Graves e encontrou sete casos de Carcinoma Diferenciado de tireoide (CDT), o que totalizava 0,06% (Sokal, JE, 1954). Apesar da associação entre doença de Graves e nódulos malignos ser considerada um evento raro ainda hoje, com uma coexistência de 2% a 7,8%, há atualmente um aumento em sua incidência, que pode ser explicada pela relação entre investigação clínica e diagnóstico precoce.

O câncer de tireoide representa menos de 1-3% das malignidades, sendo encontrados na prática clínica da seguinte forma: cerca de 90 a 95% dos casos de neoplasias tem como principais etiologias os tumores bem diferenciados, que podem ser divididos e classificados em: Carcinoma Papilífero, Carcinoma Folicular e Carcinoma de Células de Hurthle. O Carcinoma Papilífero é considerado o tumor maligno mais comum da tireoide, acometendo, especialmente, o sexo feminino (5:1), com idade média de prevalência entre 20 a 40 anos, podendo também variar de 30-50 anos, segundo algumas fontes literárias (Vander JB, 1968).

Habitualmente, sua descoberta é acidental consequente de investigações terceiras, e suas manifestações clínicas variam de acordo com o estágio tumoral, e, embora possua um excelente prognóstico na maioria dos casos, vale ressaltar que a agressividade deste tumor deve ser questionada, assim como avaliada quaisquer presenças de nodulações em pacientes diagnosticados com doença de Graves, requerendo maiores investigações e estratificação de seu risco entre a população.

Algumas características clínicas e patológicas, segundo Soelberg KK (2012) são capazes de predizer um maior risco para a malignidade dos tumores tireoidianos bem diferenciados em pacientes com doença nodular, como: história pessoal de câncer de tireoide prévio ou familiar, nódulo em criança menor de 14 anos, exposição à radioterapia no pescoço e face, rouquidão, nódulo de crescimento rápido, nódulo doloroso, nódulo pétreo e/ou fixo, adenopatia cervical, laboratório com citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) positiva ou suspeita para câncer, nódulo frio solitário, nódulo que avança sobre estrutura extra tireoidiana, calcitonina e antígeno carcinoembrionário (CEA) elevados em pacientes com risco de câncer medular.

Belfiore A, et al. (1990) estudou 132 pacientes com o devido bócio difuso tóxico, referiu maior agressividade do Carcinoma Papilífero na doença de Graves, sendo ele maior, multifocal, mais invasivo e mais metastático, com maior risco de recorrência.

O objetivo principal deste estudo foi descrever um caso sobre nódulos malignos da tireoide em pacientes com hipertireoidismo relacionado à nódulos onde, apesar de sua baixa incidência relacionada a Carcinoma Papilífero, deve ser realizada uma avaliação completa e sistêmica, tendo, portanto, a possibilidade de fazer um diagnóstico precoce, evitando assim a evolução da doença. A aparição de nódulos em qualquer paciente com doença de Graves é relacionada à grande necessidade de uma investigação com exame físico cuidadoso, os exames laboratoriais, a ultrassonografia, a cintilografia e a PAAF.

## DETALHAMENTO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 71 anos, aposentada, procedente de Pedranópolis, apresentando quadro de hipertireoidismo subclínico, com queixas pouco significativas,

como tremores, sudorese, fadiga extrema, ansiedade e perda de peso em primeira consulta. Foram solicitados os exames laboratoriais iniciais para o manejo clínico da paciente, a fim de detectar a disfunção tireoidiana. O resultado dos exames laboratoriais consta a seguir: TSH foi de 0,12; T<sub>4</sub> livre 1,22; T<sub>3</sub> livre de 2,9, calcitonina <2; CEA 1,7; e ANTI TPO nada digno de nota. Dessa forma, foi submetida a uma USG de tireoide que demonstrou calcificações internas e diminutas, e nódulo medindo de até 2,5cm em lóbulo esquerdo e de 0,7cm em lóbulo direito, possuindo um volume de 27 mm. Após esses resultados ultrassonográficos que levaram a uma suspeita de carcinoma da tireoide, optou-se então por realizar a cintilografia para certificar se era o nódulo que provocava o quadro de hipertireoidismo subclínico, que evidenciou nódulo frio (hipocaptante) em lobo esquerdo. Foi, portanto, realizada uma biópsia pela PAAF, para caracterizar a etiologia do nódulo, que se concluiu o diagnóstico de Carcinoma Papilífero da tireoide, classe VI de Bethesda.

## DISCUSSÃO

Os tumores malignos de tireoide são raros, e apresentam quadros clínicos variáveis e inespecíficos. Observa-se que o risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por imagem, os chamados incidentalomas (que é geralmente a forma mais comum) (Papini E, et al., 2002). Ocorrem de início súbito com rápida evolução, e até insidioso (principalmente nos idosos), tornando a necessidade de se realizar uma anamnese detalhada e um exame físico cauteloso e minucioso, além de uma avaliação sobre as características gerais do nódulo através de exames complementares. Eventualmente, os nódulos tireoidianos encontrados em pessoas que possuem doença de Graves, devem ser considerados, em primeira instância, como um quadro de nódulo solitário de tireoide a esclarecer, constando assim, duas doenças presentes e necessárias de investigação.

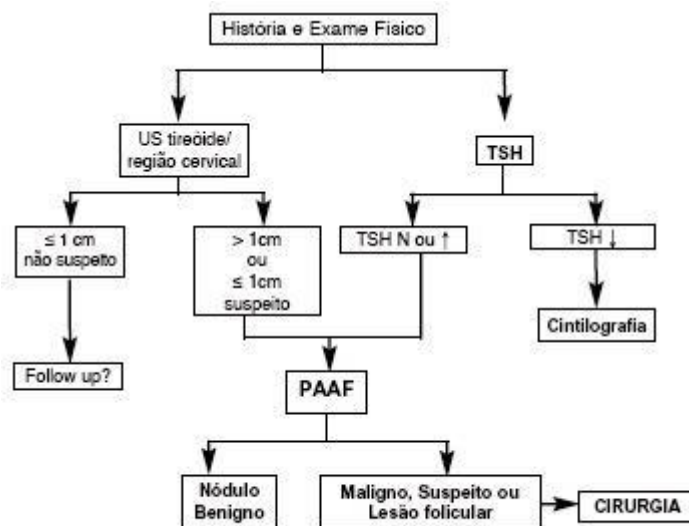
Além disso, acredita-se que uma neoplasia maligna de tireoide em paciente com Doença de Graves tenha um comportamento mais agressivo, devido ao estímulo do anticorpo Antirreceptor de TSH Estimulante (TRAb - sigla em inglês), e à imunoglobulinas do tipo IgG estimuladoras de tireoide que, segundo Filetti S, et al. (1990), contribui para o

aumento metastático tumoral, tornando essencial uma anamnese completa e detalhada do caso para diagnosticar precocemente o câncer e realizar seu devido tratamento.

Independente da presença dos fatores de risco para uma maior malignidade dos tumores tireoidianos como já citados, seu crescimento rápido, fixação aos tecidos adjacentes, surgimento de rouquidão e adenomegalia cervical ipsilateral aumentam a probabilidade de um nódulo tireoidiano ser considerado do tipo maligno.

A seguir, um breve algoritmo utilizado para realizar a evolução da conduta, segundo a última Diretriz da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM) (2013) em pacientes que apresentam nódulos suspeitos na tireoide de acordo com os seus resultados obtidos em cada exame específico (Figura 1).

**Figura 1:** Esquema sobre o manejo clínico em nódulos suspeitos da tireoide.



**Fonte:** Costa TR, et al., 2021; dados extraídos da Diretriz da Sociedade Brasileira de Endocrinologia.

A relação entre hipertireoidismo e carcinoma de tireoide ainda é um assunto controverso e incerto, mas, como já citamos acima, acredita-se que os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) exerça um papel fundamental para promover o crescimento do nódulo, sendo então um dos principais exames hormonais iniciais a ser solicitado, juntamente a ultrassonografia (USG) de tireoide na suspeita de qualquer nódulo tireoidiano.

Além disso, a transformação neoplásica do epitélio tireoidiano ocorre nas células que sofreram alterações genéticas, que podem ativar a proliferação tumoral, os chamados de genes proto-oncogênicos, que são os principais envolvidos no câncer de tireoide, representados a seguir: RET, TRK, Met, BRAF, entre outros (Nikiforov YE, et al., 2011).

A anamnese e exame físico são extremamente relevantes para iniciar a investigação nodular tireoidiana, além de uma avaliação não invasiva, como por exemplo, os exames laboratoriais de função tireoidiana e a Ultrassonografia de tireoide. A análise da disfunção tireoidiana deve ser realizada, assim como relata a Associação Médica Brasileira (2011), através da dosagem de TSH, sendo este o passo inicial para o algoritmo. A presença de hipertireoidismo, mesmo que subclínico (com TSH baixo) como referido no relato de caso descrito merece uma cintilografia tireoidiana, para avaliar a presença de um nódulo hiperfuncionante. Caso o TSH encontra-se suprimido, deve ser feita a dosagem de T<sub>4</sub> livre e/ou T<sub>3</sub>, como realizado inicialmente na paciente, já que a maioria dos nódulos palpáveis são produtores de hormônios tireoidianos, e, portanto, reduzem os níveis de TSH.

Na população idosa, como no caso em questão, essas alterações são parte de um ciclo do sistema endócrino, que tem como consequência o desequilíbrio homeostático, associado ao aumento da atividade inflamatória e diminuição da composição corpórea, tratando-se de um fenômeno comum e natural do envelhecimento. Com a diminuição da massa corpórea, há a redução da taxa do metabolismo basal, e assim, há menor necessidade de hormônios tireoidianos (Freitas, EV, et al., 2016).

A Ultrassonografia (USG) de tireoide é a técnica mais empregada para avaliar um nódulo tireoidiano, e usada sabiamente para estratificar o risco de malignidade, assim como acrescentar a decisão sobre quando indicar ou não uma biópsia (Ying, L, et al., 2021), uma vez que o exame diferencia lesões maiores de 3mm, além de identificar a presença de cápsula, áreas císticas versus sólidas e tamanho dos lóbulos, tornando-se um procedimento sensível para o rastreamento do carcinoma tireoidiano. É também utilizada quando o exame físico nos deixa dúvida e preferencialmente quando níveis de TSH estão normais ou altos juntamente com a suspeita de carcinoma, devendo assim, ser solicitada.

Dessa forma, se permite um estudo anatômico e detalhado da glândula, assim como na identificação de características benignas (ecogenicidade anecoica ou hipercogênica;

margens regulares; calcificações grosseiras; halo hipogenico presente; entre outros) ou aquelas que podem estar associadas à alta malignidade, como nódulos de ecogenicidade hipoecóicas ou componente hipoecóico de nódulo cístico com uma ou mais das seguintes características mencionadas anteriormente, como margens irregulares (infiltrativas ou microlobuladas), microcalcificações, altura maior que a largura, evidência de extensão extratireoidiana com vascularização apenas central ou central maior que a periférica. Nesses casos, podem apresentar um risco estimado de malignidade maior que 70 a 90%, recomendando então, um estudo citológico de PAAF quando há nódulos maiores ou iguais a 1 cm, para classificar segundo o sistema Bethesda.

Uma imagem extremamente sugestiva de malignidade no USG e/ou presença de níveis baixos de TSH, requer nesses casos, uma cintilografia de tireoide para confirmar se o nódulo em questão é hiperfuncionante, normofuncionante ou hipofuncionante. No caso de um nódulo hipercaptante (quente), quando comparada com o resto da glândula, diz muito a favor de ser um nódulo benigno. Por outro lado, nódulos frios (hipocaptantes) ou mornos (normocaptantes) e com as características ultrassonográficas suspeitas, opta-se por fazer uma investigação através do PAAF, exame com método para análise citológica de maior precisão atualmente, devendo ser indicada em todos os nódulos sólidos maiores que 1 cm, nódulos mistos se maiores de 1,5 a 2 cm e nódulos maiores de 5 mm com características ultrassonográficas suspeitas ou ainda se o paciente apresentar história de irradiação de cabeça e pescoço ou de corpo inteiro, ou história familiar positiva para câncer de tireoide.

Para finalizar o processo de investigação da paciente em questão, a PAAF, que é então o método principal disponível para diferenciar características benignas e malignas em nódulos sólidos com mais de 1,5 cm, de acordo com a recomendação da *American Thyroid Association* (ATA) (2015), pode ser dividida em amostras benignas como adenoma, tireoidite de *Hashimoto* e tireoidite subaguda, ou malignas como Carcinoma Papilífero, Carcinoma Medular, Carcinoma Anaplásico, linfoma e metástase, ou ainda lesões suspeitas, quando há um risco de malignidade para Carcinoma Papilífero entre 50 a 75%. Dessa forma, foi optado por realizar a PAAF na paciente, permitindo então que se concluísse o Carcinoma Papilífero da tireoide classe VI de *Bethesda*, significando alta malignidade, de 97-99%. Sendo assim, seu



primordial manejo é realizar uma cirurgia de tireoidectomia total ou lobectomia, que será o próximo passo para a paciente deste relato de caso apresentado.

Além da conduta cirúrgica que poderá ser abordada nesta paciente, o tratamento para o hipertireoidismo subclínico, por tratar-se de um caso de alto risco para complicações cardíacas ou esqueléticas, já que trata-se de uma mulher idosa, deve ser considerada. A terapia supressiva com levotiroxina (L-T<sub>4</sub>) está associada, segundo algumas fontes literárias, como Cooper DS, et al., (1998) à uma menor chance de progressão do câncer, e com um desfecho de melhor prognóstico.

Podemos concluir com este relato de caso em questão que apesar de ter uma baixa incidência em relação a sua associação com a DG, há casos de Carcinoma Papilífero em pacientes com hipertireoidismo e nódulos, apresentando características ainda maiores de malignidade (mesmo que controverso). Com isso, ressalta-se a necessidade de uma investigação completa quando o paciente apresentar hiperfuncionalidade tireoidiana e nodulações suspeitas, uma vez que a neoplasia da tireoide não pode ser excluída sem anteriormente ser investigada.

## REFERÊNCIAS

- 1- American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015. Disponível em: <https://www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/>. Acessado em: 04/07/2021
- 2- Associação médica brasileira e Agência Nacional de saúde Suplementar - Doença Nodular da Tireóide: Diagnóstico. 2011. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca\\_nodular\\_da\\_tireoide-diagnostico.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_nodular_da_tireoide-diagnostico.pdf) Acessado em: 28/04/2021
- 3- BEAHR OH, et al. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. J Clin Endocrin, 1951; 11:1157-65.
- 4- BELFIORE A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metabol, 1990.
- 5- BOELAERT K, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(6):2715-26.
- 6- COOPER DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid, 1998; 8:737-44.

- 7- FILETTI S, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*, 1988; 318:753-9.
- 8- FREITAS, EV, et al. Avaliação geriátrica ampla. *Tratado de geriatria e gerontologia*. 4ed. Rio de Janeiro, 2016
- 9- HEDINGER C, et al. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition, 1989; 63:908-10.
- 10- NIKIFOROV YE, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 3390-3397.
- 11- PAPINI E, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1941.
- 12- PEMBERTON JJ, BLACK BM. The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic goiter. *S Clin North America*, 1948.
- 13- ROSÁRIO P.R. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro, 2013.
- 14- SHAPIRO SJ, et al. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer*, 1970; 26:1261.
- 15- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLIA E METABOLOGIA. Entendendo a Tireoide: Hipertireoidismo, 2013.
- 16- SOELBERG KK, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: a systematic review. *Thyroid*, 2012; 22:918-25
- 17- SOKAL JE. Incidence of malignancy in toxic and non toxic nodular goiter. *JAMA*, 1954;154:1321-1325
- 18- VANDER JB, et al. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*, 1968;69:537-40
- 19- YING L, et al. Value of dual-phase, contrast-enhanced CT combined with ultrasound for the diagnosis of metastasis to central lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Clinical Imaging*, 2021; 75, 5-11.