

Tiroidectomia in urgenza per linfoma primitivo della tiroide.



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 429-432

Descrizione di un caso ed indicazioni diagnostico-terapeutiche

Carmelo Sciumè, Girolamo Geraci, Francesco Li Volsi, Franco Pisello, Massimo Cajozzo, Gerlando Cocchiara, Giuseppe Modica

Università di Palermo, Azienda Ospedaliera Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Chirurgia Generale d'Urgenza e dei Trapianti d'Organo, Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico (Direttore: Prof. G. Modica).

Emergency thyroidectomy for primitive lymphoma of thyroid. Case report and diagnostic and therapeutic guidelines

OBJECTIVE: *A case of acute wheezing causing primitive thyroid lymphoma observed at the Operative Unit of General and Thoracic Surgery of the University "P. Giaccone" of Palermo, Italy, is reported.*

EXPERIMENTAL DESIGN: *Diagnostic, clinical and prognostic indication, evaluation of effectiveness of radical surgical treatment and follow-up.*

INTERVENTION: *Emergency radical surgical treatment (debulking) and surgical tracheostomy (tracheal infiltration)*

RESULTS: *Complete recovery with "restitutio ad integrum". No relapse were recorded at short follow-up.*

CONCLUSIONS: *Total thyroidectomy in front of uncertain cytology with the suspect of Hashimoto's treatment or acute wheezing or localized neoplasm (IE or IIE) is feasible and rationale. If possible, this treatment of choice must observe standard technique, with visualization and respect of four parathyroid glands and recurrent laryngeal nerves.*

This intervention has good prognosis and low morbidity and mortality in well experienced surgical teams of thyroid surgery.

KEY WORDS: Emergency, Primitive thyroid lymphoma, Thyroidectomy.

Il linfoma primitivo della tiroide (LT) è una patologia rara, che rappresenta approssimativamente il 1-5% di tutte le neoplasie tiroidee e il 1-2.5% di tutti i linfomi non Hodgkin; non costituisce una malattia singola, ma rappresenta uno spettro eterogeneo di sottotipi istologici¹, a presentazione clinica e trattamento spesso sovrapponibili. Solitamente, dopo una diagnosi clinica e strumentale corretta, la terapia è basata su protocolli radio e chemioterapici, e la chirurgia costituisce soltanto un tempo del trattamento multidisciplinare².

Riportiamo di seguito un caso giunto alla nostra osservazione in regime di urgenza e trattato chirurgicamente con ottimi risultati.

Case clinico

Donna di 81 anni, attualmente pensionata ma precedentemente titolare di un negozio di parrucchiera, da circa 4 mesi affetta da tumefazione in regione anteriore del collo, di dimensioni volumetriche ingrossanti in un breve periodo di tempo (30 giorni). Sottoposta ad esa-

mi clinico-strumentali, veniva posta diagnosi di gozzo, per cui si ricoverava presso un servizio di endocrinologia per ulteriori accertamenti.

Sottoposta durante il ricovero ad esame citologico con FNAB, veniva posta diagnosi "compatibile con carcinoma anaplastico della tiroide". La paziente era clinicamente e biochimicamente eutiroidea.

Durante la degenza, per la comparsa di una crisi dispnoica acuta, la paziente veniva sottoposta ad intubazione oro-tracheale e a ventilazione assistita per poi essere trasferita presso il reparto di Anestesia e Rianimazione, dove veniva sottoposta ad una TC del collo con mezzo di contrasto, che evidenziava "tiroide marcatamente aumentata di volume in toto, con prevalenza del lobo di destra (DAP 6 cm) a densità disomogenea ed evidenti fenomeni compressivi su alcuni anelli tracheali, con conseguente riduzione di calibro della trachea. Coesiste deviazione a sinistra dell'esofago ed estrinsecazione retrosternale della ghiandola, che determina dislocazione dei vasi epiaortici. Assenza di linfonodi significativamente aumentati di volume" (Fig. 1a-b).

Una volta stabilizzata la paziente (sempre intubata), si è proceduto a tiroidectomia totale (debulking) in urgenza, con visualizzazione e rispetto in situ delle ghiandole paratiroidee e dei nervi laringei inferiori, bilateralmente, e confezionamento di tracheostomia mediante asportazione di due anelli tracheali (sportello tracheale) (Fig. 2a-c).

Pervenuto in Redazione Marzo 2005. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2006.

Per la corrispondenza: Prof. Carmelo Sciumè, Via Eduardo Carapelle 12, 90129 Palermo (e-mail: carmesci@hotmail.com).

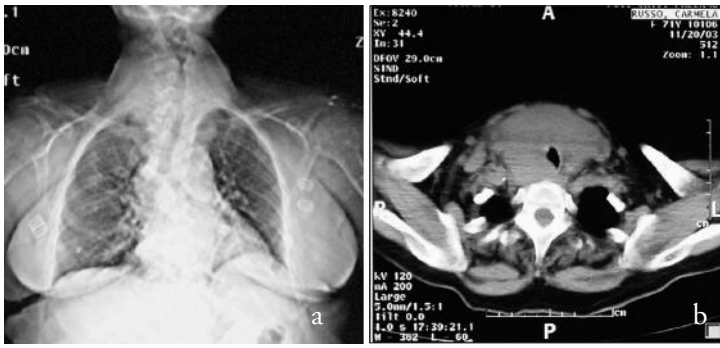


Fig. 1: RepertoRx grafico del torace (a) e TC del collo cMDC (b).



Fig. 2: Tiroide in situ (a), campo operatorio al termine della tiroidec-tomia (b), tracheotomia (c).

La diagnosi anatomico-patologica è stata la seguente: tiroide a superficie esterna liscia ed irregolare, di colorito grigio-bruno e consistenza molle-elastica; si riconoscono due lobi delle dimensioni di cm 6.5x4x4 e cm 5x3x4.5, ed un istmo delle dimensioni di cm 5x5x2. Al taglio i lobi sono sede di tessuto compatto di colorito biancastro, localmente emorragico, di consistenza molle-elastica, con diagnosi istologica di linfoma non Hodgkin, diffuso, B, a grandi cellule.

La trancia tracheale (cm 1x1.1) era sede di infiltrazione da linfoma. Immunohistochemica: LCA +, CD20 +, CD3 -, CD43 -, Cheratina -, cellule proliferanti MIB1+60%. Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente è stata dimessa in quinta giornata post-operatoria, dopo essere stata edotta sulle modalità di gestione della cannula tracheostomica con la seguente diagnosi di dimissione: sindrome asfittica acuta da compressione delle vie respiratorie causata da linfoma maligno non-Hodgkin della tiroide IE, diffuso, B, a grandi cellule, infiltrante la trachea. Dopo consulenza ematologica, oncologica ed endocrinologica, si è concordata l'indicazione ad eseguire terapia con anticorpo monoclonale anti CD20.

In atto la paziente è sottoposta a cicli di chemioterapia adiuvante secondo il protocollo CHOP, gode di buona salute in assenza di segni o sintomi di recidiva ed è in attesa della chiusura della tracheostomia, programmata alla stabilizzazione del quadro ematologico.

La tracheostomia è stata chiusa a maggio u.s. e la paziente è in atto in buona salute.

Discussione

La tiroide normalmente non contiene tessuto linfoide: la comparsa di questo tessuto, che è di tipo MALT (tessuto linfoide associato alle mucose, di derivazione endo-

dermica) è caratteristica di varie condizioni patologiche, ma è più evidente in corso di tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto, presente in almeno l'85% dei soggetti affetti da LT², tanto che pazienti affetti da questa patologia hanno un rischio 67 volte maggiore di sviluppare un linfoma a cellule B³.

Il linfoma MALT può svilupparsi dopo un lungo periodo (anche fino a 30 anni) dall'insorgere di una tiroidite di Hashimoto e il decorso è indolente e difficilmente differenziabile dalla classica evoluzione della tiroidite, anche se le forme neoplastiche caratterizzate da questo tipo di trasformazione hanno una prognosi estremamente favorevole, rispetto alla possibile ed infausta evoluzione in linfoma diffuso B a grandi cellule (DLBCL)²⁻⁴

Il LT rappresenta approssimativamente il 1-5% di tutte le neoplasie tiroidee e il 1-2.5% di tutti i linfomi non Hodgkin e colpisce prevalentemente donne (otto volte più frequentemente rispetto agli uomini) nella VI-VII decade di vita (età media 67 anni)⁵ più spesso sullo sfondo di una tiroidite cronica autoimmune.

Il quadro clinico più comune è la presenza di una massa tiroidea (100%) che può aumentare lentamente di volume (il 20% dei soggetti sono portatori di gozzo di lunga durata), ma più spesso si presenta una massa a rapida crescita nell'arco di 2-3 mesi (80%), non dolente, fissa rispetto ai tessuti circostanti e con linfoadenomegalie reattive locoregionali; rare sono le metastasi a distanza.

Sintomi classici di compressione e di infiltrazione della neoplasia sulla trachea, più spesso presenti davanti a masse a rapida espansione, sono dispnea (7-15%), disfagia (10%), tosse secca (7%), febbre (7%) ed emottisi (3%)⁶. Sintomi tipici da linfoma a cellule B, come la febbre, sudorazione notturna e dimagrimento (>10%) sono presenti nel 20% circa dei pazienti affetti da LT, più frequentemente quelli con linfoma diffuso a grandi cellule B⁷.

Così come i pazienti con tiroidite di Hashimoto, i pazienti affetti da LT possono essere eutiroidei (60%), ipotiroidei (30%) o, più raramente ipertiroidei (10%); la stretta associazione tra LT e malattie tiroidee autoimmuni è evidenziato dalla presenza di anticorpi antimicrosomiali (68%) e antitireoglobulina (34%) in molti pazienti affetti da LT⁶. Anche se aspecifici, in corso di linfoma della tiroide aumentano anche i livelli sierici di LDH, di TSH e di $\beta 2$ (beta2) microglobulina.

Dal punto di vista anatomico-patologico, il linfoma primitivo della tiroide deve essere differenziato dal linfoma generalizzato con coinvolgimento della tiroide¹; nonostante in letteratura siano stati riportati casi di linfomi a cellule T⁸, la maggioranza dei LT sono a cellule B: le classificazioni oggi in uso (European-American classification of lymphoid neoplasms e 1999 World Health Organization classification) dividono i linfomi primitivi della tiroide in linfoma diffuso B a grandi cellule (DLBCL) (38%), DLBCL + MALT linfoma (forme miste) (33%), linfoma marginale a cellule B tipo tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) (28%), linfoma follicolare (1%) e linfomi rari (linfoma a piccoli linfociti, linfoma di Burkitt, linfoma di Hodgkin)^{2,9,10}.

La classificazione clinica tutt'oggi valida (Ann Arbor, 1971) suddivide i LT in IE (malattia localizzata alla tiroide), IIE (coinvolgimento linfonodi regionali sopradiaframmatici), IIIIE (coinvolgimento linfonodale da entrambi i lati del diaframma o localizzazione splenica) e IV (malattia disseminata)¹¹. Gli stadi IE e IIE sono considerati malattia localizzata, gli stadi IIIIE e IV malattia diffusa.

Istologicamente, i LT sono estremamente eterogenei: differenziazione plasmacellulare o plasmocitaria può essere evidenziata nei linfomi MALT mentre cellule di Reed-Sternberg possono essere evidenziate in alcune forme primitive¹². La maggior parte dei linfomi tiroidei sono linfomi non Hodgkin (LNH) a morfologia intermedia o ad alto grado di malignità.

Per tali motivi, la diagnosi istologica di certezza non può fare a meno di una biopsia chirurgica, anche se recenti innovazioni in campo di citometria a flusso ed immunofenotipizzazione hanno comunque dimostrato che la biopsia con ago sottile per esame citologico è in grado di raggiungere una accuratezza diagnostica dell'80% (paragonata con la biopsia chirurgica) nella diagnosi dell'istotipo diffuso, ma solo del 40% nella diagnosi di linfoma MALT^{13,14}. I linfomi MALT all'esame citologico possono essere erroneamente interpretati come tiroiditi autoimmuni: per tale motivo, una diagnosi di tiroidite di Hashimoto in un soggetto di sesso femminile con massa tiroidea a rapida crescita pone sempre l'indicazione all'esecuzione di una biopsia chirurgica (*core biopsy*) per escludere la presenza di un linfoma primitivo della tiroide.

Nonostante la scarsa utilità degli studi radiografici con radioiodio e tecnezio (all'esame scintigrafico standard la massa si presenta come area ipocaptante), la identificazione della malattia diffusa può essere coadiuvata dal ricorso al Gallio radioattivo (⁶⁷Ga)^{12,15}.

La tomografia computerizzata (TC) rimane sempre il golden standard nella stadiazione del LT (TC total body), mentre la risonanza magnetica (RMN) è più specifica nell'evidenziare l'infiltrazione dei tessuti molli e coinvolgimento muscolare: reperti caratteristici che consentono anche la diagnosi differenziale con il carcinoma anaplastico della tiroide sono la assenza di necrosi intratumorale, le microcalcificazioni e la omogeneità radiologica delle linfadenopatie¹⁶.

La ecografia della regione del collo, esame di primo livello scarsamente invasivo, sembra non essere in grado, anche in mani esperte, di evidenziare l'invasione esofagea, della carotide o dei linfonodi¹⁷, mentre è utile come guida per la esecuzione di FNAB su aree cistiche (aspetto transonico del linfoma) in soggetti con tiroidite di Hashimoto⁶. In soggetti con malattia limitata al collo (stadi IE e IIE), sono disponibili due schemi terapeutici, a seconda dell'istotipo: i tumori a cellule piccole possono essere trattati con la tiroidectomia come i tumori tiroidei primari, con successivi cicli di chemioterapia o immunoterapia; i linfomi a grandi cellule sono estremamente radiosensibili, anche se appare frequente il rischio di recidiva¹⁸.

Il trattamento corrente dei LT è tutt'oggi controverso: si avvale del protocollo chemioterapico CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina e prednisolone) associato a radioterapia esterna, con ottimi risultati^{18,19}, ma soggetti con sintomi ostruttivi tracheali acuti e con malattia localizzata alla tiroide (stadio IE, linfoma MALT, linfoma follicolare, linfoma a piccoli linfociti)²⁰ possono comunque beneficiare della tiroidectomia, che in letteratura risulta essere comunque un trattamento raro (1%)^{21,22} e caratterizzato da elevata morbilità (lesioni ricorrenti e paratiroidee persistenti, emorragia nello 0.9-10% dei casi) e mortalità (5%) rispetto alle stesse lesioni in corso di tiroidectomia "in elezione". Il trattamento chirurgico può inoltre essere una tappa del trattamento multidisciplinare, al fine di rimuovere la massa che comprime ed infila ed eventualmente eseguire una tracheostomia per poi sottoporre il paziente in un secondo tempo ai protocolli radio-chemioterapici²³.

La sopravvivenza a 5 anni è del 100% per il linfoma marginale a cellule B tipo tessuto linfoide associato alle mucose, del 78% per le forme miste e del 71% per il linfoma diffuso a grandi cellule B [2]; in caso di malattia disseminata (oltre lo stadio IIE) è raccomandata l'esecuzione di una biopsia incisionale per porre diagnosi definitive ed il trattamento chemio e radioterapico. La sopravvivenza a 5 anni di soggetti trattati in stadio IE è del 75-85%, mentre crolla al 35-40% per i soggetti con malattia extracervicale (IIE e IIIIE), per attestarsi fino al 5% nei soggetti con malattia disseminata (IV)¹⁸.

Conclusioni

I pazienti affetti da LT possono presentarsi con sintomi ostruttivi che richiedono una tiroidectomia totale come intervento palliativo di urgenza.

Il fattore prognostico più importante rimane la diagnosi precoce, basata sull'esame citologico da FNAB, saggiato in citometria a flusso ed immunoistochimica.

Davanti a citologia non dirimente in presenza di sospetta tiroidite di Hashimoto o alla insorgenza di grave sintomatologia compressiva acuta o con malattia localizzata elettivamente alla tiroide, è consigliata comunque l'esecuzione della tiroidectomia totale, preferibilmente in elezione e non come nel caso da noi presentato, mantenendo sempre una tecnica standard che abbia come obiettivo la radicalità chirurgica nel rispetto di strutture vitali come le ghiandole paratiroidee ed i nervi laringei inferiori, bilateralmente, qualora comunque gli stessi non fossero infiltrati o danneggiati irrimediabilmente dalla tumulosa crescita neoplastica.

Tale intervento è comunque associato, in mani esperte e con pluriennale esperienza in chirurgia tiroidea, ad una buona prognosi e ad una bassa morbilità.

Riassunto

OBIETTIVO: Viene riportata l'esperienza personale nel trattamento chirurgico in regime d'urgenza di un caso di dispnea acuta da linfoma della tiroide (LT) con indicazioni, valutazione dell'efficacia del trattamento chirurgico e del follow-up.

INTERVENTO: Trattamento chirurgico in regime d'urgenza (*debulking*), confezionamento di tracheotomia (infiltrazione della trachea).

RISULTATI: Guarigione completa con "restitutio ad integrum". Assenza di recidive al follow-up a breve termine.

CONCLUSIONI: Davanti a citologia non dirimente in presenza di sospetta tiroidite di Hashimoto o all'insorgenza di grave sintomatologia compressiva acuta o con malattia localizzata elettivamente alla tiroide (IE o IIE), la tiroidectomia totale può essere il fulcro del trattamento, preferibilmente in elezione e con una diagnosi istologica di certezza, ricorrendo sempre ad una tecnica standard che abbia come obiettivo la radicalità chirurgica nel rispetto di strutture vitali come le ghiandole paratiroidee ed i nervi laringei inferiori, bilateralmente. Tale intervento è comunque associato, in mani esperte e con pluriennale esperienza in chirurgia tiroidea, ad una buona prognosi ed ad una bassa morbilità e mortalità.

Bibliografia

- 1) Browlie B, Fitzharris BM, Abdelaal AS, Hay NM, Bremner JM, Hamer JW: *Primary thyroid lymphoma: clinical features, treatment and outcome: A report of 8 cases*. NZ Med J, 1994;107:301-4.
- 2) Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA: *Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases*. Am J Surg Pathol, 2000; 24(5):623-39.
- 3) Paccalin M, Gouet D, Ribouleau V, Delwail W, Lefort G, Babin P, Kraimps JL, Maréchaud R.: *Lymphome malin primitif de la thyroïde: à propos de huit cas*. Rev Med Interne, 2001; 22:934-38.
- 4) Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, Orgiazzi J, Coiffier B: *Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:105-11
- 5) Logue JP, Hale RJ, Stewart AL: *Primary malignant lymphoma of thyroid: a clinicopathological analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 22:929-33.
- 6) Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L: *Unusual types of thyroid neoplasms*. Endocr Met Clin, 1996; 25(1):49-68.
- 7) Glass AG, Karnell LH, Menck HR: *The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer, 1997; 80:2311-320.
- 8) Coltrera MD: *Primary T-cell lymphoma of the thyroid*. Head Neck, 1999; 21(2):160-63.
- 9) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: *A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma*. Blood, 1997; 89(11):3909-918.
- 10) Jaffe ES, Harris NL, Diebold J: *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: A progress report*. Am J Clin Pathol, 1999; 111(Suppl 1):S8-S12.
- 11) Carbone P, Kaplan H, Musshof K, Smithers D, Tubiana M: *Report on the Committee on Hodgkin's disease staging classification*. Cancer Res, 1971; 31:1860-861.
- 12) Sniezek JC, Holtel M: *Rare tumors of the thyroid gland*. Otol Clin N Am, 2003; 36(1):52-58.
- 13) Cha C, Chen H, Westra W: *Primary thyroid lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration?* Ann Surg Oncol, 2002; 9(3):298-302.
- 14) Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al.: *Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases*. Cytopathology, 2001; 12(4):257-63.
- 15) Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y, et al.: *Lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: radiological appearances*. Br J Radiol, 1991; 64:569-75.
- 16) Ishikawa H, Tamaki Y, Takahashi M, Higuchi K, Sakaino K, Nonaka T, Shioya M, Mitsushashi N, Niibe H.: *Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging*. Radiat Med, 2002; 20(1):9-15.
- 17) Takashima S, Nomura N, Noguchi Y, et al.: *Primary thyroid lymphoma: evaluation with US, CT and MRI*. J Comput Assist Tomogr, 1995; 19:282-88.
- 18) Belal AB, Ayman A, Kandil A: *Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors for localized and intermediate and high grade lymphoma*. Am J Clin Oncol, 2001; 24(3):299-305.
- 19) Ansell SM, Grant CS, Habermann TM: *Primary thyroid lymphoma*. Semin Oncol, 1999; 26(3):316-23.
- 20) Rosen IB, Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK: *The role of surgery in the management of thyroid lymphoma*. Surgery, 1988; 104:1095-99.
- 21) Gauger PG, Guinea AI, Reeve TS, Delbridge LW: *The Spectrum of Emergency Admissions for Thyroidectomy*. Am J Em Med, 1999; 17(6):591-93.
- 22) Cady B: *Management of tracheal obstruction from thyroid diseases*. Word J Surg, 1982; 6:696-701.
- 23) Sippel RS, Gauger PG, Angelos P, Thompson NW, Mack E, Chen H: *Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid*. Ann Surg Oncol, 2002; 9(9):907-11.