

NEOPLASIAS POUCO DIFERENCIADAS E INDIFERENCIADAS DA TIROIDE. ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO, IMUNOCITOQUÍMICO E ULTRAESTRUTURAL*

CLARA SAMBADE, FRANCISCO SOUSA LÉ, MANUEL SOBRINHO-SIMÕES

Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João
Serviço de Cirurgia 3 (Clínica Cirúrgica) do Hospital de S. João.
Serviço de Cirurgia 3 (Clínica Médica) do Hospital de S. João do Porto.

RESUMO

Faz-se a revisão clínico-patológica de uma série de 34 neoplasias malignas pouco diferenciadas da tiroide reclassificadas com recurso a métodos ultraestruturais e imunocitoquímicos (demonstração da tireoglobulina, calcitonina, queratinas, antígeno leucocitário comum, cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas e antígeno-relacionado com o Factor VIII). A maioria dos 23 carcinomas anaplásticos revelou-se total ou parcialmente constituída por células poligonais, semelhantes às que classicamente se descrevem nos carcinomas pouco diferenciados; em 6 casos foi ainda possível demonstrar, a coexistência de áreas de carcinoma papilar e/ou insular, a corroborar a origem *multi-step* do carcinoma anaplástico. Seis dos nove linfomas eram constituídos por *células grandes* e colocavam problemas particulares de diagnóstico diferencial com os carcinomas anaplásticos. As duas neoplasias restantes puderam ser caracterizadas como variantes do carcinoma medular. A sobrevida dos doentes com carcinoma anaplástico (mediana — 6 meses) mostrou-se francamente inferior à dos doentes com linfoma e, tanto quanto é possível ajuizar a partir de uma série tão pequena, independente da estratégia terapêutica e das características morfológicas das neoplasias.

SUMMARY

The clinical and pathological characteristics of poorly differentiated neoplasias of the thyroid

The clinical features and the pathological characteristics of a series of 34 poorly differentiated neoplasias of the thyroid were reviewed. The neoplasias were reclassified using electron microscopy and immunohistochemistry (anti-sera for thyroglobulin, calcitonin, keratins, common leucocyte antigen, light and heavy chains of immunoglobulins and factor-VIII-related antigen) as anaplastic carcinoma (n = 23), lymphoma (n = 9) and small-cell and anaplastic variants of medullary carcinoma (n = 2). Most of the anaplastic carcinomas were found to be totally or partly composed of polygonal cells resembling those commonly observed in poorly differentiated carcinomas; in anaplastic carcinomas there were foci of papillary carcinoma and/or insular carcinoma; these findings reinforce the assumption that the histogenesis of most, if not all, anaplastic carcinomas follows the so-called multi-step pattern of neoplastic development. Six lymphomas were composed of *large cells* (probably of follicular center origin) and raised, therefore, particularly difficult problems regarding the differential diagnosis with anaplastic carcinomas. The outcome of patients with anaplastic carcinomas was very poor (six months as median of survival) regardless of the type of therapy and the pathological characteristics of the tumours. The survival of patients with lymphoma was on the other hand significantly better than that of patients with anaplastic carcinoma despite the frequently misled therapeutic approach (most lymphomas were erroneously diagnosed as small cell anaplastic carcinomas).

INTRODUÇÃO

A classificação dos tumores tireoideus, como aliás as dos tumores dos outros órgãos, baseia-se no princípio de que as células neoplásticas reproduzem com razoável fiabilidade as características cito-arquiteturais dos tecidos neoplásticos de origem. Assim, o reconhecimento do tipo celular tireoideu e dos padrões folicular e/ou papilar determinam tradicionalmente a classificação dos carcinomas bem diferenciados. E, como corolário desta aproximação, qualquer neoplasia epitelial cuja morfologia se afaste nitidamente da cito-arquitetura tireoideia habitual é

incluída no grupo dos carcinomas indiferenciados/anaplásticos da tiroide^{1,2}.

Do mesmo modo, as neoplasias tireoideas constituídas por células do sistema linfóide são geralmente classificadas de acordo com os *preconceitos* estabelecidos quanto à sua gênese em *linfomas do centro folicular*, *linfomas imunoblásticos B*, etc. e as neoplasias conjuntivas são usualmente divididas segundo um modelo histogenético rígido, e frequentemente ingénuo, em fibromas, fibrossarcomas, fibromatoses, histiocitomas fibrosos malignos, etc.

Estudos epidemiológicos e anátomo-clínicos questionam pontualmente esta aproximação simplista, documentando a fragilidade de alguns critérios aparentemente sólidos (padrão papilar vs padrão folicular nos carcinomas diferenciados)³ e a irreprodutibilidade de outros (carcinoma anaplástico de células peque-

* Trabalho realizado no âmbito da Linha de Acção n.º 1 do Centro de Anatomia Patológica e Oncologia do I.N.I.C. (Centro MbP3).

nas vs linfoma; carcinoma anaplástico fusocelular vs fibrossarcoma) ^{4,9}.

Surpreendentemente, nem exemplos deste tipo nem a reconhecida descontinuidade do espectro morfológico e do comportamento biológico dos carcinomas tireoideis (num extremo os carcinomas diferenciados *quase benignos* e, no outro, os carcinomas indiferenciados/anaplásticos *multíssimo malignos*...) foram suficientes para levar a maioria dos autores a reconhecer a necessidade de expurgar o grupo dos carcinomas anaplásticos da tireoide dos *contaminantes* linfomatosos e sarcomatosos nem, tão-pouco, a abandonar a clássica dicotomia carcinomas diferenciados — carcinomas indiferenciados ⁵.

A utilização das técnicas de microscopia electrónica e de imunocitoquímica no domínio do diagnóstico anátomo-patológico e a realização de alguns estudos clínico-patológicos de bom nível ^{6,10} vieram, no entanto, modificar a atitude atrás exposta ao permitir a reclassificação coerente dos carcinomas anaplásticos e a identificação de um grupo de carcinomas de malignidade intermédia — os chamados carcinomas *pouco diferenciados*.

Propusemo-nos rever a nossa casuística à luz da nova tecnologia numa tentativa de avançar no diagnóstico diferencial das neoplasias pouco diferenciadas e indiferenciadas da tireoide e no entendimento da história natural dos carcinomas pouco diferenciados e indiferenciados deste órgão.

MATERIAL E MÉTODOS

Fez-se a revisão dos 34 tumores tireoideus arquivados no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto, no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João e na Unidade de Diagnóstico Ultrastrutural da Faculdade de Medicina do Porto com os diagnósticos de *carcinoma anaplástico, carcinoma indiferenciado, sarcoma, neoplasia maligna indiferenciada e neoplasia de células pequenas*.

Os cortes histológicos foram revistos independentemente por dois de nós (CS e SS) com recurso sempre que necessário a colorações especiais (método de Van Gieson, método de Gomori para impregnação argêntica, método de Giemsa, método de Grimelius para demonstração de grânulos argirófilos).

Em 27 neoplasias foram realizadas as técnicas de imunoperoxidase preconizadas por Sternberger ¹¹ para a demonstração imunocitoquímica de tireoglobulina (1:100, Dakopatts) e de queratina epidérmica (1:100, Dakopatts). Sete destes casos foram ainda estudados com anti-soro monoclonal *para* citoqueratinas de baixo peso molecular (PKKI — 1:5 Labsystems). Sempre que necessário procedeu-se ainda ao estudo imunocitoquímico com anti-soros *para* a calcitonina (1:100, Dakopatts), antígeno leucocitário comum (1:5, Dakopatts), cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas (1:400, Dakopatts) e antígeno-relacionado-com-o-factor VIII (1:100, Dakopatts), de acordo com os métodos referidos ¹¹.

Em 17 casos procedeu-se também ao estudo ultrastrutural quer a partir de fragmentos fixados em glutaraldeído-ósio (6 casos) quer em fragmentos fixados em formol não tamponado (11 casos).

Considerou-se como sinal inequívoco de diferenciação epitelial a positividade das células neoplásticas *para* a tireoglobulina e/ou queratina epidérmica e/ou citoqueratinas de baixo peso molecular. No plano ultrastrutural utilizaram-se, no mesmo sentido, a presença de lumina glandulares, de junções intercelulares sobretudo do tipo junção apertada e/ou desmosoma bem constituído e de feixes de tonofilamentos.

A demonstração imunocitoquímica do antígeno leucocitário comum e/ou de cadeias de imunoglobulinas foi utilizada na identificação dos linfomas. A ausência de marcadores epiteliais ultrastruturais, quando acompanhado dos estigmas que frequen-

temente caracterizam as células neoplásticas linfóides (elevada relação núcleo-citoplasmática, saliência dos chamados *pockets* nucleares e escassez de organelos citoplasmáticos com predomínio de ribosomas e poliribosomas), foi também considerada evidência suficiente para classificar as neoplasias no grupo dos linfomas.

Finalmente, a positividade *para* a calcitonina e/ou a presença de grânulos neuro-secretórios típicos no exame ultrastrutural permitiu classificar algumas neoplasias epiteliais como carcinomas medulares *anaplásticos* ou de *células pequenas*.

Obteve-se informação acerca do *follow-up* em 24 dos 34 casos (Quadro I e II). O cálculo da sobrevida foi efectuado pelo método actuarial de Berkson.

O estudo da correlação clínico-patológico incidiu sobre os casos de carcinoma anaplástico que um de nós (FSL) teve oportunidade de seguir pessoalmente (Quadro III).

RESULTADOS

Seis das 34 neoplasias foram classificadas sem dificuldade de maior como carcinomas anaplásticos da tireoide devido à coexistência de áreas de carcinoma *menos indiferenciado* (casos 1, 4, 6, 12, 20 e 22 — Quadro I).

Doze das 28 neoplasias restantes foram estudadas com recurso à utilização conjunta da imunocitoquímica e da microscopia electrónica. Esta metodologia permitiu classificar 3 neoplasias como carcinomas anaplásticos (casos 13, 14 e 21 — Quadro I), 3 como linfomas (casos 2, 7 e 8 — Quadro II) e 2 como carcinomas medulares. As quatro neoplasias sem marcadores imunocitoquímicos e ultrastruturais de diferenciação epitelial ou linfomatosa foram classificadas como carcinomas anaplásticos (casos 5, 16, 18 e 19 — Quadro I) com base nas suas características epidemiológicas — todas se apresentavam como tumores tireoideus de crescimento rápido em adultos idosos — e nos critérios histológicos definidos pela OMS — só deverão ser classificados como sarcomas da tireoide as neoplasias tireoideias de células fusiformes que demonstrarem sinais inequívocos de diferenciação sarcomatosa específica, isto é, aquelas que não puderem ser mais presumivelmente consideradas como carcinomas anaplásticos multíssimo indiferenciados. (Hedinger e Sobin resultados não publicados).

Três das 11 neoplasias estudadas apenas com recurso a métodos imunocitoquímicos puderam ser classificadas como carcinomas anaplásticos (casos 3 e 11 — Quadro I) ou linfoma da tireoide (caso 3 — Quadro II). Nas oito restantes (5 carcinomas anaplásticos e 2 linfomas) este método não forneceu evidência suficiente para permitir uma caracterização precisa (Quadro I e II).

Dois linfomas (casos 4 e 5 — Quadro II) foram classificados apenas com recurso à microscopia electrónica. Nas três neoplasias restantes (casos 17 e 23 — Quadro I e caso 9 — Quadro II) não foi possível efectuar qualquer estudo complementar.

As características epidemiológicas e morfológicas mais salientes da série de carcinomas anaplásticos estão resumidas no Quadro I.

Observou-se um franco predomínio do sexo feminino (18 ♂ ≥: 5 ♀) e uma distribuição etária compreendida entre os 44 e 76 anos de idade (idade média ± desvio padrão — 63,6 ± 8,3 anos) (Quadro I).

O diagnóstico foi feito em peças de tireoidectomia em 14 casos e em fragmentos de biopsia nos restantes 9 casos (Quadro I).

Em 5 casos observou-se coexistência de áreas de carcinoma anaplástico e de focos de carcinoma menos indiferenciado (carcinoma papilar em 2 casos, carcinoma pouco diferenciado de tipo *insular* em 3 casos) (Figs. 1A e 1B). Um outro caso foi classifi-

QUADRO I

Resumo dos dados clínicos e morfológicos nos 23 carcinomas anaplásticos

N.º Caso	Sexo/Idade	Material enviado para estudo	Histopatologia (lesões coexistentes)	Imunocitoquímica	Microscopia Electrónica	Follow-up
1	F/62	Peça de tireoidectomia parcial	C. anaplástico de células fusiformes (c.p.d. <i>insular</i>)	T-/Q n.c.	—	desconhecido
2	F/44	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células fusiformes	T-/Q-PKK1-	—	morto (7 meses)
3	F/51	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q+	—	morto (16 dias)
4	M/57	Peça de tireoidectomia (subtotal?)	C. anaplástico de células poligonais (c. papilar)	T-/Q+PKK1+	Sem sinais de diferenciação epitelial	morto (9 meses)
5	F/68	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células fusiformes	T-/Q-PKK1-	Sem sinais de diferenciação epitelial	morto (3 meses)
6	M/70	Peça de tireoidectomia (subtotal?)	C. anaplástico de células fusiformes (c. papilar)	T-/Q-	—	morto (6 meses)
7	F/71	Peça de tireoidectomia parcial	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-	—	morto (pós-operatório)
8	F/76	Peça de tireoidectomia total	C. anaplástico de células gigantes	T-/Q-	—	morto (12 meses)
9	F/75	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células fusiformes	T-/Q-	—	morto (2 meses)
10	F/74	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-	—	morto (13 meses)
11	F/64	Biopsia de mucosa gengival	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q+	—	morto (1 mês)
12	F/65	Peça de tireoidectomia (subtotal?)	C. anaplástico de células fusiformes (c.p.d. <i>insular</i>)	T-/Q-PKK1-/C-	—	morto (10 meses)
13	F/60	Biopsia de gânglio linfático cervical	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-PKK1+	Junções intercelulares com lumina abortivos	morto (2 anos)
14	F/65	Peça de tireoidectomia parcial e gânglios linfáticos	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-PKK1-	Junções intercelulares com lumina abortivos	morto (1 mês)
15	F/76	Peça de tireoidectomia parcial	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q n.c.	—	desconhecido
16	F/66	Peça de tireoidectomia total	C. anaplástico de células fusiformes	T-/Q n.c.	Sem sinais de diferenciação epitelial	vivo (24 meses)
17	F/56	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células fusiformes	—	—	morto (4 meses)
18	M/67	Peça de tireoidectomia (subtotal?) e gânglios linfáticos	C. anaplástico de células fusiformes	T-/Q-PKK1-/C-	Sem sinais de diferenciação epitelial	desconhecido
19	F/62	Peça de tireoidectomia subtotal	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-	Sem sinais de diferenciação epitelial	desconhecido
20	M/56	Peça de tireoidectomia (subtotal?)	C. anaplástico de células poligonais (c.p.d. <i>insular</i>)	T+/Q-C-	Junções intercelulares sem lumina abortivos	morto (11 meses)
21	F/67	Biopsia de tumefacção tireoideia	C. anaplástico de células poligonais	T-/Q-	Junções intercelulares com lumina abortivos	morto (2 meses)
22	F/57	Peça de tireoidectomia total	C. pouco diferenciado em transformação anaplástica	T+/Q+C-	Junções intercelulares com lumina abortivos	morto (pós-operatório)
23	M/62	Peça de tireoidectomia total	C. anaplástico de células poligonais	—	—	morto (6 meses)

T — tireoglobulina; Q — queratins (soro policlonal); PKK1 — queratins (soro monoclonal); C — calcitonina. Resultados expressos em positivo (+), negativo (-) e não conclusivo (n.c.).

QUADRO II

Resumo dos dados clínicos e morfológicos nos 9 linfomas

N.º Caso	Sexo/Idade	Material enviado para estudo	Histopatologia (lesões coexistentes)	Imunocitoquímica	Microscopia Electrónica	Follow-up
1	F/32	Biopsia de tumefacção tireoideia	Linfoma de <i>cél. intermédias</i>	LC n.c.	—	desconhecido
2	F/69	Peça de tireoidectomia total	Linfoma de <i>cél. grandes</i>	T-/Q- LC n.c. Ig n.c.	*	morto (24 meses)
3	F/72	Biopsia de tumefacção tireoideia	Linfoma de <i>cél. grandes</i>	T-/Q- LC+	—	morto (10 meses)
4	F/?	Peça de tireoidectomia (total?)	Linfoma de <i>cél. grandes</i>	—	*	desconhecido
5	F/78	Peça de tireoidectomia (total?)	Linfoma de <i>cél. pequenas</i> (tireoidite de Hashimoto)	—	*	vivo (24 meses)
6	F/66	Biopsia de tumefacção tireoideia e gânglios linfáticos cervicais	Linfoma de <i>cél. grandes</i>	T-/Q- LC n.c.	—	vivo (48 meses)
7	F/54	Peça de tireoidectomia (total?)	Linfoma de <i>cél. grandes</i> (tireoidite de Hashimoto)	T-/Q- LC+	*	desconhecido
8	F/78	Peça de tireoidectomia total	Linfoma de <i>cél. grandes</i>	Ig ($\alpha + / \lambda +$)	**	desconhecido
9	F/11	Biopsia de tumefacção tireoideia	Linfoma de <i>cél. intermédias</i>	—	—	desconhecido

* ausência de junções intercelulares, elevada relação núcleo-citoplasmática e escassez de organelos no citoplasma

** estigmas de diferenciação plasmocitária

LC — antígeno leucocitário comum; Ig — cadeias leves e pesadas das imunoglobinas; T — tireoglobulina;

Q — queratinas (soro policlonal).

Resultados expressos em positivo (+), negativo (-) e não conclusivo (n.c.)

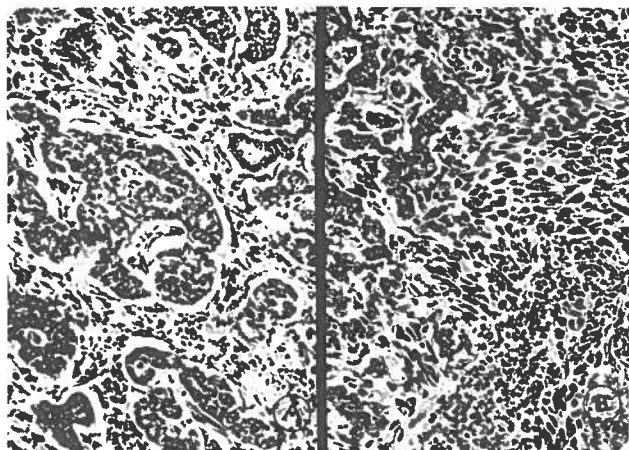


Fig. 1. Caso n.º 12 — (A) — Área com padrão de carcinoma pouco diferenciado do tipo insular; (B) — Coexistência do padrão insular com áreas de carcinoma anaplástico. Hematoxilina-eosina, 400x

cado como carcinoma pouco diferenciado em transformação anaplástica.

Os padrões histológicos mais frequentes foram os do tipo *fusocelular* (Fig. 2) e de *células poligonais* (Fig. 3) com participação variável de células gigantes e de polimorfonucleares (Figs. 4A e 4B).

Encontrou-se positividade para a tireoglobulina em 2 carcinomas anaplásticos (9,1% dos 22 casos estudados). Nos restantes casos apenas se observou positividade para este antígeno em áreas de carcinoma menos indiferenciado e/ou folículos tireoideus residuais (Quadro I).

Encontrou-se positividade para as queratinas epidérmicas em 4 dos 21 casos (19,0%) estudados com soro policlonal e em 2 dos 7 casos (28,6%) estudados com soro monoclonal.

O estudo ultraestrutural revelou em 5 dos 10 carcinomas anaplásticos (50,0%) sinais de diferenciação epitelial (junções intercelulares bem desenvolvidas e/ou lumina abortivos) (Figs. 5 e 6).

O diagnóstico histológico de fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e hemangioendoteliossarcoma foi considerado em vários casos com aspecto sarcomatóide. Estes diagnósticos não foram no entanto confirmados pelo estudo imunocitoquímico e/ou ultraestrutural.

Com excepção dos casos 10 e 16 nenhum dos doentes com carcinoma anaplástico sobreviveu mais de 12 meses. A curva de sobrevivência encontra-se expressa na Figura 7, sendo a mediana de 6 meses.

Os estudos ultraestruturais e imunocitoquímicos contribuíram também decisivamente para o diagnóstico diferencial entre carcinoma e linfoma da tireoide (Figs. 8A e 8B) embora seja de salientar uma vez mais que esse contributo não pode, nem deve, obscurecer o papel fundamental que a microscopia óptica de rotina desempenha no diagnóstico de grande parte dos processos linfomatosos. Disto mesmo é exemplo a classificação no grupo dos linfomas de células intermédias dos casos 1 e 9 da mesma

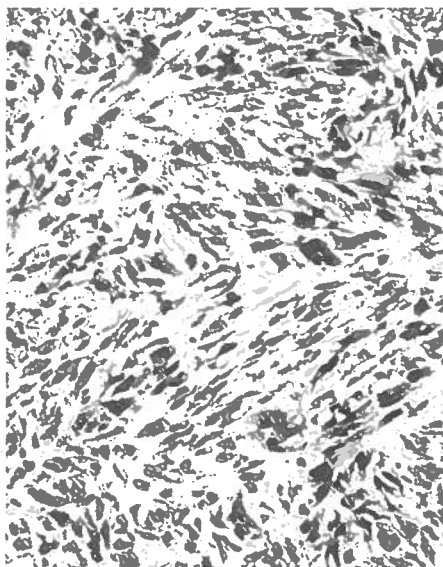


Fig. 2 Caso n.º 17 — Carcinoma anaplástico de padrão fusocelular. Hematoxilina-eosina, 400x

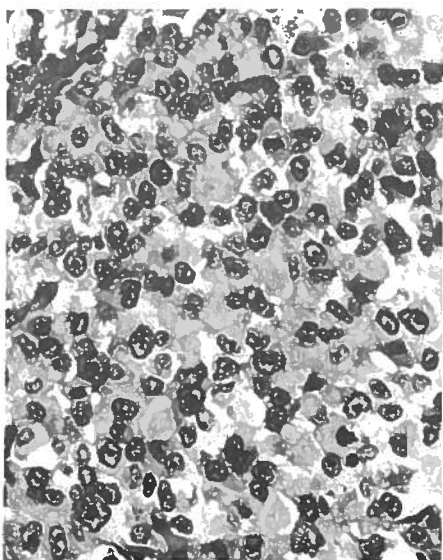


Fig. 3 Caso n.º 10 — Carcinoma anaplástico de padrão epitelióide (células poligonais). Hematoxilina-eosina, 800x

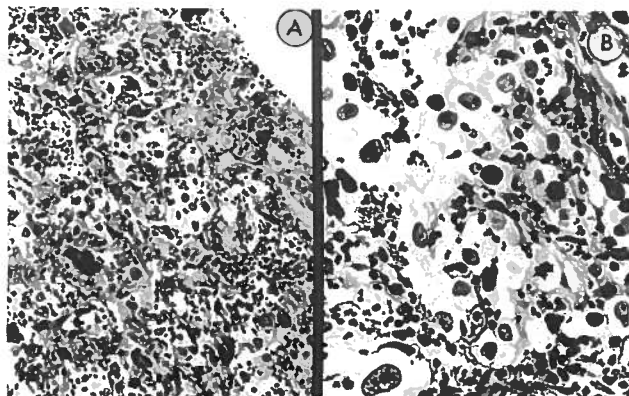


Fig. 4 Caso n.º 13 — Carcinoma anaplástico de padrão epitelióide predominante com algumas células gigantes (A) e acentuado infiltrado de polimorfonucleares (B). Hematoxilina-eosina, 400x e 800x, respectivamente

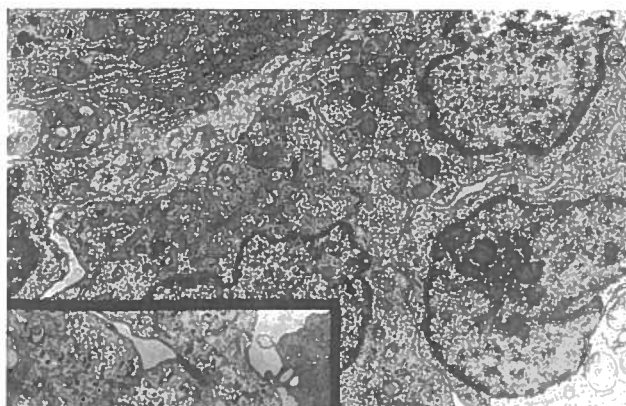


Fig. 5 As células neoplásicas mostram relação núcleo-citoplasmática equilibrada, nucléolos salientes, íntima justaposição e, por vezes, estruturas juncionais bem desenvolvidas (inset). Acetato de urânio-citrato de chumbo, 12.000x e 16.000x, respectivamente

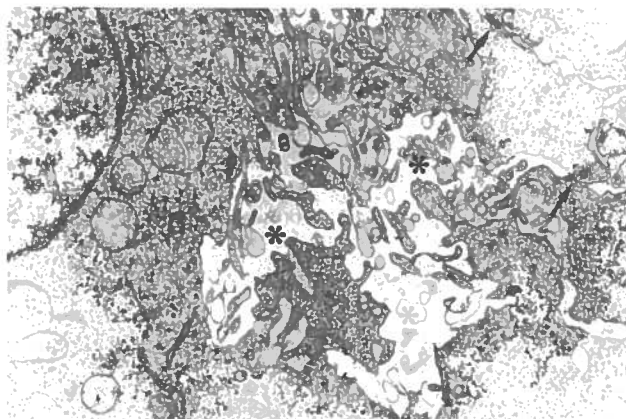


Fig. 6 Em algumas das neoplasias é possível demonstrar a existência de lumina glandulares abortivos com projecções citoplasmáticas (*) e estruturas juncionais (setas). Acetato de urânio-citrato de chumbo, 16.000x

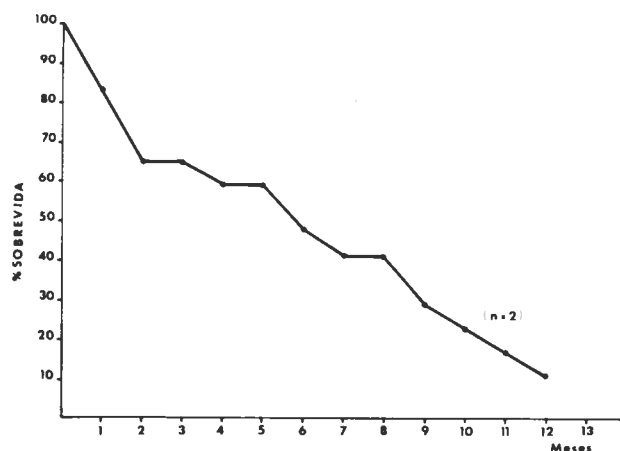


Fig. 7 Curva de sobrevivência dos 17 doentes com carcinoma anaplástico e informação clínica. Excluíram-se dois casos de morte no período pós-operatório e quatro casos sem «follow-up»

QUADRO III

Resumo dos resultados obtidos no estudo clínico-laboratorial de oito carcinomas anaplásicos

	Dados clínicos	Dados isotópicos	Intervenção cirúrgica. Orientação terapêutica após a intervenção	Evolução
Caso n.º 4	Bócio há 20 anos; desde há um mês, aumento progressivo, com dores locais e disfagia.	Fix. gland.: 19, 31 e 51%. Volumoso nódulo «frio» do lobo direito.	Tireoidectomia «quase total» + I ¹³¹	Faleceu nove meses após a intervenção em caquexia com disfagia e dispnéia.
Caso n.º 6	Desde há quatro meses, aumento brusco de adenopatia cervical direita. Dismorfia tireoideia, com dispnéia intensa e paralisia bilateral dos recorrentes.		Traqueotomia. Biopsia. Tireoidectomia «quase total» com esvaziamento ganglionar cervical e sub-maxilectomia esquerda. + Quimioterapia	Faleceu seis meses após a intervenção (morte súbita).
Caso n.º 7	Bócio há 25 anos; desde há um mês tumefacção tireoideia de crescimento rápido, dores cervicais, disfonía, dispnéia, disfagia e cefaleias.	Fix. gland.: 9, 11 e 15%. A baixa fixação não permite obtenção de boa imagem, esboçando-se um bócio multinodular de nódulos «frios»	Tireoidectomia «quase total». Traqueostomia	Faleceu no pós-operatório imediato, com paragem cardíaca. A autópsia revelou metástases ganglionares, pulmonares e pancreáticas.
Caso n.º 8	Desde há cinco meses, tumefacção de crescimento gradual com voz bitonal, dispnéia ligeira e paralisia da hemi-laringe esquerda.	Fix. gland.: 28, 43 e 61%. Imagem de bócio multinodular com nódulo «frio» volumoso do lobo esquerdo da tireoide.	Tireoidectomia total + Roentgenerapia e Oporteraapia	Faleceu um ano após a intervenção
Caso n.º 9	Bócio há 30 anos; desde há três meses aumento brusco com disfagia, dores locais com irradiação para o ouvido esquerdo e paralisia da hemi-laringe esquerda.	Fix. gland.: 10, 17 e 33%. Volumosa formação nodular «fria» do lobo esquerdo.	Biopsia + Roentgenerapia	Faleceu dois meses após a intervenção com asfixia.
Caso n.º 11	Internada por disfonía e disfagia de estabelecimento muito recente. Volumosa tumefacção tireoideia fixada ao canal laringo-traqueal. Adenopatias em ambas as cadeias jugulo-carotídeas. Paresia das cordas vocais e substenose da transição faringo-esofágica.	T3 = 117 ng/100ml T4 = 3,9 µg/100ml. Volumoso nódulo «frio» do lobo direito que invade o lobo esquerdo.	Biopsia + Roentgenerapia	Faleceu um mês após a intervenção com asfixia.
Caso n.º 12	Desde há quinze dias tumefacção tireoideia de crescimento rápido, dores cervicais, cefaleias e emagrecimento acentuado. Dismorfia tireoideia com saliência para volumosa tumefacção do lobo direito não aderente aos planos profundos.	T4 = 14,6 µg/100ml; T3 = 130 ng/100ml. Imagem de bócio com volumoso nódulo «frio» do lobo direito	Tireoidectomia «quase total» + Roentgenerapia	Faleceu dez meses após a intervenção
Caso n.º 17	Desde há 7 meses aumento gradual de volume de tumefacção tireoideia. Nos últimos três meses crescimento mais rápido com disfagia e dores cervicais. Dismorfia tireoideia, de superfície irregular e fixada nos movimentos laterais. Duas adenopatias na cadeia jugulo-carotídea direita.	Fix. gland.: 26, 40 e 49%. Imagem de bócio multinodular com nódulos «frios» em ambos os lobos (predomínio à direita).	Biopsia + Roentgenerapia	Faleceu quatro meses após a intervenção com disfagia e dispnéia.

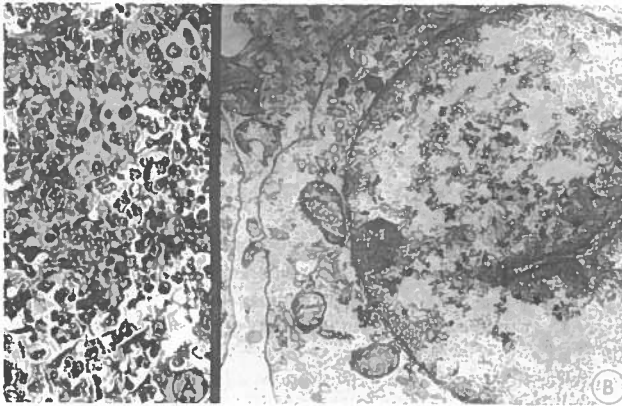


Fig. 8 Linfoma de células grandes da tireoide (A) facilmente diagnosticável com recurso à microscopia electrónica (B). De notar a elevada relação núcleo-citoplasmática, a pobreza em organelos do citoplasma e a ausência de junções intercelulares. Hematoxilina-eosina, 800 \times e acetato de uranilo-citrato de chumbo, 16.000 \times

série apesar da inexistência de evidência imunocitoquímica e ultraestrutural nesse sentido (Quadro II). O estudo histológico de uma adenopatia cervical permitiu igualmente classificar como linfoma o caso 6 não obstante o resultado da pesquisa do antígeno leucocitário comum se haver revelado *não-conclusivo* (Quadro II).

A deficiente preservação do material e a circunstância de apenas dispormos de cortes de parafina não permitiu avançar na caracterização dos linfomas para além da classificação genérica em *células grandes* (6 casos), *células intermédias* (2 casos) e *células pequenas* (1 caso). Em 2 dos casos observou-se coexistência de lesões de tireoidite de Hashimoto e num outro caso sinais de diferenciação plasmocitária (Quadro II). As duas situações classificadas como linfomas de células intermédias (linfoblastos) correspondiam provavelmente à manifestação clínica inicial de um processo leucémico embora tal hipótese não haja sido confirmada por ausência de informações clínicas adicionais (Quadro II).

Finalmente, os dois casos restantes — uma neoplasia de padrão epitelial e de células pequenas num homem de 41 anos submetido a tireoidectomia subtotal e linfadenectomia e uma neoplasia anaplástica inoperável numa mulher de 60 anos tratada com radioterapia externa — foram reclassificados como variantes do carcinoma medular, respectivamente pela demonstração ultraestrutural de grânulos neuro-secretórios e pela positividade para a calcitonina de algumas células *anaplásticas*. A sobrevida destes doentes foi de 3 e 6 meses.

A sobrevida dos doentes com carcinoma anaplástico mostrou-se independente das características clínico-laboratoriais e da estratégia terapêutica (Quadro III).

DISCUSSÃO

A questão do diagnóstico diferencial das neoplasias pouco diferenciadas e indiferenciadas da tireoide tem sobretudo duas vertentes fundamentais: a da distinção entre carcinoma anaplástico (mais ou menos fuso ou gigante celular) e sarcoma e a da identificação dos linfomas primitivos deste órgão. A resolução precisa das neoplasias. Só numa segunda fase — e quando a questão já tiver sido perfeitamente equacionada — se deve, com efeito, recorrer à microscopia electrónica e à imunocitoquímica.

Globalmente pode afirmar-se que o estudo ultraestrutural é mais eficiente do que a imunocitoquímica na distinção entre carcinoma e sarcoma (50,0% contra 29,0% de resultados positivos na nossa série) enquanto a imunocitoquímica se revela mais *segura* do que a microscopia electrónica na identificação dos linfomas uma vez que a capacidade diagnóstica desta última passa não só pela demonstração da ausência de sinais de diferenciação epitelial ou conjuntiva como também pelo reconhecimento de estigmas *fidedignos* de filiação linfóide.

As percentagens de resultados *positivos* obtidos com qualquer dos métodos ficaram aquém das expectativas embora não se afastem muito das que são geralmente referidas na literatura^{9,12}. Vários factores poderão ter contribuído para a relativa ineficácia de ambos os métodos.

Por um lado apenas seleccionamos casos *realmente* difíceis e dentro destes limitámo-nos a avaliar os resultados nas áreas menos diferenciadas das neoplasias. É óbvio que se porventura tivéssemos estudado as áreas de carcinoma papilar ou insular nos casos 1, 6 e 12 teríamos obtido positividade tanto para os marcadores imunocitoquímicos como para os ultraestruturais.

Um segundo problema diz respeito à limitação das amostras. Com efeito, em muitos casos apenas pudemos estudar uma biopsia de reduzidas dimensões o que, como se compreende, constitui um factor limitativo das potencialidades discriminativas dos métodos auxiliares de diagnóstico (e até das próprias colorações de rotina).

Um outro factor determinante dos resultados — quiçá o mais decisivo — foi o facto de termos analisado material fixado e processado nas mais diversas condições. Se este facto é já bastante importante para o exame ultraestrutural, torna-se crucial nos estudos imunocitoquímicos que dependem em grande medida da preservação e acessibilidade dos antígenos. Refira-se a este propósito que não ensaiamos nunca, por se tratar de um trabalho retrospectivo, o estudo imunocitoquímico em material fixado por congelação que é universalmente reconhecido como o mais adequado para estudos imunocitoquímicos.

Finalmente é de salientar que optámos por considerar como *não-conclusivo* todos os resultados que nos suscitaram alguma espécie de dúvida. Esta opção, que nos parece indispensável a quem pretende evoluir seguramente na avaliação da utilidade destas técnicas, deverá ter contribuído para a baixa percentagem de resultados *positivos* na nossa série.

Apesar de todas estas limitações cumpre referir que a utilização da histologia, microscopia electrónica e/ou imunocitoquímica permitiu classificar *com precisão* 13 das 16 neoplasias estudadas com ambos os métodos auxiliares de diagnóstico o que equivale a uma percentagem de 81%.

Por este motivo pensamos ter obtido evidência suficiente para corroborar a conclusão de que a utilização criteriosa da imunocitoquímica e da microscopia electrónica permite avançar de uma forma segura no diagnóstico diferencial das neoplasias malignas pouco diferenciadas da tireoide^{7,10,12}. É de presumir que no futuro tal capacidade diagnóstica venha a traduzir-se numa correcta estratégia terapêutica e, assim, contribuir para a melhoria da expectativa de vida dos doentes.

Carcinoma anaplástico: Da análise dos nossos resultados poderemos concluir, de uma forma necessariamente sobre-simplificada, que para o diagnóstico dos carcinomas anaplásticos contribuem decisivamente a pesquisa de áreas mais diferenciadas das neoplasias bem como a demonstração ultraestrutural e imunocitoquímica da diferenciação epitelial, a confirmar os resultados de Carcangiu e col.⁹ e em contradição com os referidos por Albores-Saavedra e col.¹³, que enfatizam a utilidade da pesquisa da tireoglobulina.

Os resultados deste estudo são sobreponíveis aos descritos nas

diferentes séries^{9, 12, 14-16} no que se refere à forma de apresentação clínica, ao grupo etário no qual se manifesta e à agressividade do seu comportamento biológico.

Resumidamente, o carcinoma anaplástico da tireoide pode ser caracterizado como uma neoplasia que se manifesta em doentes idosos por tumefacção tireoideia de crescimento rápido, frequentemente acompanhada de sintomatologia de compressão das estruturas vizinhas.

A extraordinária letalidade desta neoplasia traduz-se pela diminuta duração média da sobrevida dos doentes que varia, nas diferentes séries, entre 2,5 e 6,2 meses, seja qual for o modelo terapêutico adoptado (tireoidectomia e/ou radioterapia externa e/ou quimioterapia)^{9, 12, 14-16}.

A monotomia do comportamento biológico reflecte-se igualmente no limitado alcance prático que decorre da maior ou menor precisão da classificação morfológica e/ou imunocitoquímica das células neoplásicas (leia-se: não se podem extrair informações prognósticas do tipo celular predominante — fusiforme, poligonal ou gigante — nem tão pouco da existência, ou não, de positividade para as queratinas e/ou tireoglobina).

Dos dados epidemiológicos da presente casuística é de salientar o franco predomínio de doentes do sexo feminino. A relação de 3,6 ♂: 1 ♀ é superior à descrita na maioria das séries^{9, 12, 13, 15, 16} sendo apenas semelhante à referida por Nishiyama e col.¹⁴. Esta elevada relação reflecte, provavelmente, o franco predomínio de doentes do sexo feminino na população com patologia tireoideia (bócio, adenomas e carcinomas) no norte de Portugal que pudemos documentar em estudos anteriores^{17, 18, 19} e justifica algumas considerações de natureza histogenética.

Da revisão da literatura resulta claro que se admitem dois tipos de *gênese* do carcinoma anaplástico da tireoide. Por um lado admite-se a possibilidade do carcinoma anaplástico surgir *de novo* em situações de patologia benigna. Os resultados epidemiológicos que obtivemos e a verificação, na nossa série como na maioria das outras, de casos de carcinoma anaplásticos nos quais o estudo das peças cirúrgicas não revelou a presença de qualquer foco de carcinoma menos indiferenciado, parecem confirmar esta possibilidade.

Por outro lado, a coexistência de áreas de carcinoma anaplástico com áreas de carcinoma papilar ou folicular numa percentagem de casos que em algumas séries ronda os 90%^{14, 16} coaduna-se com a interpretação de que o carcinoma anaplástico resulta frequentemente da *transformação* de neoplasias diferenciadas. A verificação de que o pico de incidência do carcinoma anaplástico ocorre 10 a 15 anos mais tarde do que o dos carcinomas diferenciados e ainda os resultados de alguns trabalhos de índole experimental, particularmente estudos de cultura de células neoplásicas e de transplantação tumoral, constituem argumentos adicionais para esta interpretação^{10, 21}.

Se perspectivarmos estes dois tipos de *gênese* em termos de mecanismos de transformação neoplásica podemos admitir que o carcinoma anaplástico *de novo* é o resultado de uma sequência extraordinariamente rápida de mutações cumulativas. No que se refere à *transformação anaplástica* dos carcinomas diferenciados, a coexistência temporal dos dois extremos do espectro pode ser explicada aceitando que as neoplasias diferenciadas são constituídas por populações heterogêneas de células neoplásicas e que o carcinoma anaplástico é o resultado da evolução da expressão fenotípica de uma subpopulação tumoral, no desenvolvimento temporal do seu *programa neoplásico*.

Qualquer destas interpretações é no entanto questionável pela ausência de um padrão morfológico intermédio entre o tipo celular tireoideu normal (presente nos bóciós e nos carcinomas diferenciados) e os tipos celulares fusiforme e/ou gigante que classicamente se consideram características do carcinoma anaplástico^{1, 2}.

Pensamos que os nossos resultados contribuem decisivamente para preencher esta lacuna e assim dar verosimilhança às hipóteses atrás enunciadas.

Em primeiro lugar pudemos demonstrar que o tipo morfológico mais frequente nos carcinomas anaplásticos é o de *células poligonais*. Verificámos com efeito que cerca de 50% dos carcinomas anaplásticos são deste tipo e ainda que esta citologia, não sendo embora a predominante, se observa também em grande parte dos casos restantes.

Este achado é um tanto surpreendente se atendermos ao não reconhecimento deste tipo de carcinoma anaplástico na maioria das séries publicadas, incluindo aquelas que são geralmente consideradas como os *guias classificativos* dos carcinomas da tireoide^{1, 2}.

Em termos puramente morfológicos a identificação de um tipo celular *poligonal* na vertente anaplástica permite estabelecer um elo entre os extremos do espectro (carcinoma diferenciado e carcinoma anaplástico), já que é de há muito reconhecida a existência *ocasional* nos carcinomas diferenciados, de áreas sólidas com células não polarizadas, de configuração frequentemente poligonal^{9, 22, 24}.

Por outro lado observámos a coexistência de carcinoma anaplástico com neoplasias cuja morfologia se afasta dos padrões habituais de diferenciação tireoideia (folicular e/ou papilar) mas que mantêm diferenciação funcional demonstrável pela positividade para a tireoglobulina pelo que as designamos por *carcinomas pouco diferenciados*^{7, 12}. Este facto constitui um argumento adicional em favor da transformação anaplástica dos carcinomas diferenciados e permite concluir que esta transformação é em si mesma também um processo «multi-step» com pelo menos dois *momentos* ou *passos* intermédios (que se exprimem nos fenótipos *carcinoma-pouco-diferenciado* e *carcinoma-quase-anaplástico* de células poligonais).

Carcinoma medular: a existência de carcinomas medulares no seio de neoplasias previamente classificadas como carcinomas indiferenciados tem sido reconhecida pela maioria dos autores^{9, 25, 26}. Também aqui foram a ultraestrutura e a imunocitoquímica que deram o contributo fundamental ao identificar variantes de carcinoma medular que se afastam do padrão clássico. O prognóstico destas situações é também muito reservado tanto quanto é possível avaliar a análise do follow-up dos nossos doentes (falecidos, ao fim de 3 a 6 meses, respectivamente) e dos incluídos nas séries referidas na literatura^{25, 26, 27}.

Linfomas: A sobrevida dos nossos doentes com linfoma tireoideu foi significativamente superior à dos doentes com carcinoma anaplástico tal como é apontado nas diferentes séries^{9, 28, 29}, apesar da maioria dos doentes ter tumores erradamente classificados como carcinomas anaplásticos de células pequenas e por isso ter sido tratada de forma pouco correcta.

Os linfomas malignos podem ser neoplasias primárias da tireoide ou traduzir o envolvimento da glândula por um processo linfomatoso disseminado. Enquanto esta última situação foi sempre facilmente reconhecida, quer por critérios puramente morfológicos que ainda pelo contexto clínico habitual, os linfomas primitivos da tireoide suscitaram longa controvérsia^{4, 9, 28}. Com efeito, os linfomas de *células pequenas* são por vezes difíceis de distinguir de processos reactivos (tireoidite linfocítica/tireoidite de Hashimoto) e os linfomas de *células grandes* impõem o diagnóstico diferencial com os carcinomas anaplásticos. A utilização de critérios citológicos precisos e o recurso à imunocitoquímica permitem actualmente o diagnóstico e a caracterização correcta destas lesões^{4, 28, 29}.

A maioria dos linfomas primitivos da tireoide são de tipo não-hodgkiniano e frequentemente de alto grau de malignidade. Quanto classificados segundo os critérios e terminologia utilizados nos órgãos hematopoiéticos, a maior parte destas neoplasias é filia-

vel no grupo dos linfomas do centro folicular (tipos centrolástico e centrolástico/centrocítico)^{28, 29}. Este facto coaduna-se com os dados epidemiológicos que documentam a elevada frequência de linfomas nos doentes com tireoidite de Hashimoto, reforçando a relação etiopatogénica entre estas duas patologias^{28, 29, 30}.

O prognóstico dos linfomas tireoideus depende por um lado do tipo histológico (enquanto avaliação do grau de malignidade) e por outro da extensão loco-regional do processo neoplásico. A infiltração da cápsula da tireoide com extensão da neoplasia aos tecidos adjacentes e o envolvimento de gânglios linfáticos regionais são indicadores de prognóstico desfavorável.

Sarcomas: Reconhece-se actualmente que os carcinomas anaplásticos da tireoide podem mimetizar vários tipos de neoplasias que em outros órgãos seriam incluídos no grupo dos tumores sarcomatosos. O corolário deste facto é a restrição do diagnóstico de sarcoma tireoideu a neoplasias que para além de não terem quaisquer sinais de diferenciação epitelial apresentam estigmas específicos de diferenciação sarcomatosa. A demonstração inequívoca de tais estigmas é no entanto muito rara sobretudo se exceptuarmos o denominado hemangioendotelioma maligno que pode ser diagnosticado com relativa precisão com recurso a métodos ultraestruturais e/ou imunocitoquímicos^{31, 32}.

Na nossa série não encontramos nenhuma neoplasia susceptível de ser classificada como sarcoma primitivo da tireoide, embora reconheçamos que os três casos que considerámos como carcinomas anaplásticos de células fusiformes sem estigmas de diferenciação epitelial ocupam de forma exemplar a área que poderíamos denominar por fronteira *carcino-sarcomatosa* dos tumores tireoideus. A classificação destes tumores como carcinomas anaplásticos reflecte apenas a adopção dos critérios recentemente enunciados pelo grupo de trabalho da O.M.S. encarregado de rever a classificação dos tumores tireoideus (Hedinger e Sobin resultados não publicados).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Maria José Bento e ao Sr. António Garcez a colaboração no processamento técnico do material e à D. Fátima Magalhães todo o trabalho de dactilografia do manuscrito

BIBLIOGRAFIA

- 1 MEISSNER W.A., WARREN S. — Tumors of the Thyroid Gland. (Atlas of Tumor Pathology, Series 2, fasc. 4). Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1969.
- 2 HEDINGER C., SOBIN L.H. — Histological Typing of Thyroid Tumors. Geneve: World Health Organization, 1974.
- 3 FRANSSILA K.O. — Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 1973; 32: 853-864.
- 4 RAYFIELD E.J., NISHIYAMA R.H., SISSON J.C. — Small cell tumors of the thyroid. A clinicopathologic study. *Cancer* 1971; 28: 1023-1030.
- 5 ROSAI J., CARCANGIU M.L. — Pathology of thyroid tumors: Some recent and old questions. *Hum Pathol* 1984; 15: 1008-1012.
- 6 SAKAMOTO A., KASAI N., SUGANO H. — Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983; 52: 1849-1855.
- 7 CARCANGIU M.L., ZAMPI G., ROSAI J. — Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' «wuchernde struma». *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 655-668.
- 8 SOBRINHO-SIMÕES M.A., HOLM R., JOHANNESSEN J.V. — Diagnostic electron microscopy of thyroid tumors. In: *Electron Microscopy in Diagnostic Pathology*, Lisbon: Portuguese Society of Pathology, 1984; pág. 75-99.
- 9 CARCANGIU M.L., STEEPER T., ZAMPI G., ROSAI J. — Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 135-158.
- 10 SOBRINHO-SIMÕES M.A., NESLAND J.M., JOHANNESSEN J.V. — Transmission electron microscopy and immunocytochemistry in the diagnosis of thyroid tumors. *Ultrastr Pathol* 1985; 9: 225-275.
- 11 STERNBERGER L.A. — *Immunohistochemistry*. New York: John Wiley & Sons, 1979.
- 12 ROSAI J., SAXÉN E.A., WOOLNER L. — Undifferentiated and poorly differentiated carcinoma. *Sem Diag Pathol* 1985; 2: 123-136.
- 13 ALBORES-SAAVEDRA J., NADJI M., CIVANTOS F., MORALES A.R. — Thyroglobulin in carcinoma of the thyroid: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1983; 14: 62-66.
- 14 NISHIYAMA R.H., DUNN E.L., THOMPSON N.W. — Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1972; 30: 113-127.
- 15 JEREB B., STERNSWÄRD J., LÖWHAGEN T. — Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid: a study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975; 35: 1293-1295.
- 16 ALDINGER K.A., SAMAAAN N.A., IBANEZ M., HILL C.S. Jr. — Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41: 2267-2275.
- 17 SOBRINHO-SIMÕES M.A., SAMBADE M.C., GONÇALVES V. — Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer* 1979; 43: 1702-1706.
- 18 SAMBADE C., SOBRINHO-SIMÕES M., SERRÃO D. — Utilization des données d'un registre oncologique pour l'analyse de la transformation neoplastique de la thyroïde. *Comptes-Rendus da VII Reunião do «GEECPLL»*. Lyon: Centre International de Recherches sur le Cancer, 1982.
- 19 SAMBADE M.C., GONÇALVES V.S., DIAS M., SOBRINHO-SIMÕES M.A. — High relative frequency of thyroid papillary carcinoma in northern Portugal. *Cancer* 1983; 51: 1754-1759.
- 20 UEDA G., FURTH J. — Sarcomatous transformation of transplanted thyroid carcinoma: Similarity to anaplastic human thyroid carcinomas. *Arch Pathol* 1967; 83: 3-12.
- 21 FISHER E.R., GREGORIO R., SHOEMAKER R., HORVAT B., HUBAY C. — The derivation of so-called «giant-cell» and «spindle-cell» undifferentiated thyroidal neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 680-696.
- 22 MAMBO N.C., IRWIN S.M. — Anaplastic small cell neoplasms of the thyroid: an immunoperoxidase study. *Hum Pathol* 1984; 15: 55-80.
- 23 TSCHOLL-DUCOMMUN J., HEDINGER Chr. E. — Papillary thyroid carcinoma: morphology and prognosis. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1982; 396: 19-39.
- 24 FRANSSILA K.O., ACKERMAN L.V., BROWN C.L., HEDINGER C.E. — Follicular carcinoma. *Sem Diag Pathol* 1985; 2: 101-122.
- 25 NIEUWHUIJZEN-KRUSEMAN A.C., BOSMAN F.T., VAN BERGEN-HENEGOUW J.C., CRAMER-KNIJENBURG G., BRUTEL-De-La-RIVIERE G. — Medullary differentiation of anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 541-547.
- 26 ALBORES-SAAVEDRA J., LIVOLSI V., WILLIAMS E.D. — Medullary carcinoma. *Sem Diag Pathol* 1985; 2: 137-146.
- 27 MENDELSON G., BIGNER S., EGGLESTON J.C., BAYLIN S.B., WELLS S.A. Jr. — Anaplastic variants of medullary thyroid carcinoma. A light-microscopic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 333-341.
- 28 HEIMANN R., VANNINEUSE A., De SLOOVER C., DOR P. — Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: A clinicopathological review in the light of the Kiel classification for malignant lymphomas. *Histopathology* 1977; 2: 201-213.
- 29 RIGAUD C., BOGOMOLETZ W.V., DeLISLE M.J. — Lymphome malins (primitif et secondaires) de la thyroïde. Description de 9 observations et revue de la littérature. *Bull Cancer (Paris)* 1985; 72: 210-219.
- 30 COMPAGNO J., OERTEL J.E. — Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 1-11.
- 31 EGLOFF B. — The hemangioendothelioma of the thyroid. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983; 400: 119-142.
- 32 RUCHTI C., GERBER H.A., SCAFFNER T. — Factor VIII-related antigen in malignant hemangioendothelioma of the thyroid: additional evidence for the endothelial origin of this tumor. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 474-480.

Pedido de Separatas:

Clara Sambade

Laboratório de Anatomia Patológica

Faculdade de Medicina, Hospital S. João

4200 Porto