

## PREVALÊNCIA DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO EM CASOS DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE.

### *PREVALENCE OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS IN CASES OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA.*

Eduarda Gambini **BERALDO**<sup>2</sup>, Victor Soares de Oliveira **VAZ**<sup>2</sup>, Luiz Filipe Alkamin **WOELLNER**<sup>2</sup>, Luiz Martins **COLLAÇO**<sup>1</sup>, Eduardo Bolicencha **SIMM**<sup>1</sup>, Marcelo **KUZMICZ**<sup>1</sup>, Marcelo Luiz **GUEHLEN**<sup>1</sup>, Marcelo **TIZZOT**<sup>1</sup>, Sérgio **BRENNER**<sup>1</sup>, César Augusto Soares **LEINIG**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1445

Beraldo EG, Vaz VSO, Woellner LFA, Collaço LM, Simm EB, Kuzmicz M, Guehlen ML, Tizzot M, Brenner S, Leinig CAS. Prevalência de Tireoidite de Hashimoto em casos de Carcinoma Papilífero de Tireoide. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(1):94-98.

**RESUMO** - OBJETIVO: Avaliar a prevalência da coexistência entre tireoidite de Hashimoto em casos de carcinoma papilífero de tireoide. MATERIAL E MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo a partir dos arquivos eletrônicos do Centro de Patologia de Curitiba – Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba, PR, no qual foram analisados 139 laudos histopatológicos de pacientes submetidos a tireoidectomia com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide, do período de dezembro de 2010 a maio de 2013. RESULTADOS: Os resultados mostraram uma prevalência do gênero feminino (80,6%) e uma média de idade dos pacientes de 43,5. A variante de carcinoma papilífero mais frequente foi o tipo clássico (47,5%) e a que foi mais associada com tireoidite de Hashimoto foi o tipo microcarcinoma (55%). CONCLUSÃO: A prevalência de tireoidite de Hashimoto entre pacientes com carcinoma papilífero foi de 39,6%, a mesma ocorreu mais em mulheres, a média de idade foi de 43,5 anos e o subtipo histológico de carcinoma papilar mais associado foi o microcarcinoma.

**DESCRIPTORIOS** - Glândula Tireoide, Tireoidite, Doença de Hashimoto, Carcinoma Papilar, RET/PTC.

### INTRODUÇÃO

Em 1955, foi descrita, pela primeira vez, a associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto. Vários estudos têm demonstrado a coexistência entre essas duas patologias, apontando um acompanhamento cuidadoso do paciente com tireoidite de Hashimoto, já que a possível associação dessa doença com o carcinoma tem importância quanto à abordagem clínica e terapêutica <sup>(1,2)</sup>.

O carcinoma papilífero da tireoide é a forma mais comum e de melhor prognóstico, representando cerca de 75% dos casos de neoplasias tireoidianas podendo apresentar diferentes subtipos. Por outro lado, a tireoidite de Hashimoto corresponde a principal causa de hipotireoidismo que por sua vez produz alterações difusas ou nodulares na glândula tireoide <sup>(4,6,7)</sup>.

A explicação dessa associação foi alvo de vá-

rios estudos. Uma das explicações é a expressão dos oncogêneses RET/PTC-1 e RET/PTC-3 em pacientes com tireoidite de Hashimoto, já que ambas as doenças possuem imunofenotipagem, aspectos morfológicos e perfil molecular semelhantes quanto ao rearranjo do gene RET/PTC. Também foi demonstrada a expressão do p63 em tireoidites de Hashimoto associados a carcinoma papilífero da tireoide o que levou a proposição de que as duas doenças eram iniciadas por remanescentes pluripotentes de células-tronco p63 positivas <sup>(2)</sup>.

Embora existam na literatura várias evidências que expliquem essa associação, muitos autores não concordam que ela exista, por isso, mais estudos de coorte se fazem necessários para a comprovação de que essa coexistência entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero seja significativa, sugerindo uma associação não apenas casual e que levanta uma possibilidade de causa e efeito entre a

Trabalho realizado no Centro de Patologia de Curitiba, Hospital Nossa Senhora das Graças e Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Docente do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

tireoidite e o desenvolvimento do carcinoma<sup>(4,6,8)</sup>.

Como ainda não está totalmente clara a associação entre carcinoma papilífero e tireoidite de Hashimoto, o presente estudo objetiva verificar a prevalência das duas doenças em casuística própria.

## MATERIAL

Foram analisados 139 laudos histopatológicos de pacientes submetidos a tireoidectomia com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide, datados do período de dezembro de 2010 a maio de 2013.

Os dados foram coletados a partir dos arquivos eletrônicos do Centro de Patologia de Curitiba - situado nas dependências do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba/PR.

## MÉTODO

O presente trabalho foi um estudo transversal, retrospectivo, realizado no período de março de 2012 a setembro de 2013.

Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide, submetidos à tireoidectomia bem como à análise histopatológica. Foram excluídos aqueles cujos laudos não contemplavam todas as informações pertinentes à pesquisa.

Para facilitar a coleta dos dados, foi elaborado uma planilha no *software Microsoft Office Excel 2010*, que listava as seguintes informações:

- Sexo do paciente.
- Idade do paciente (quando na realização dos exames de anatomopatológico).
- Dados do exame anatomopatológico:
  - Presença ou não de tireoidite de Hashimoto;
  - Extensão da tireoidite de Hashimoto: difusa ou focal;
  - Variante de carcinoma papilífero.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética da Faculdade Evangélica do Paraná em abril de 2012.

Para a seleção dos pacientes nos arquivos eletrônicos, foram utilizados os descritores "carcinoma papilífero de tireoide". Foram considerados os pacientes compreendidos entre dezembro de 2010 e maio de 2013 em que havia exame anatomopatológico com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide. Preenchidos os critérios de inclusão e exclusão, os dados necessários à pesquisa foram coletados e catalogados em planilha.

Para a idade dos pacientes incluídos no estudo foram apresentados os valores de média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão. As demais variáveis foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos definidos pela presença ou ausência de tireoidite, em relação à idade, foi considerado o teste t de Student para amostras independentes. A associação entre gênero e a presença ou ausência de tireoidite foi avaliada pelo teste exato

de Fisher. Para avaliar a associação entre as variantes de carcinoma papilífero e a presença de tireoidite de Hashimoto, ajustou-se um modelo de Regressão Logística e considerou-se o teste de Wald para a comparação das variantes. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v. 8.0.

## RESULTADOS

### *Estatísticas Descritivas Gerais da Amostra*

Foram analisados os laudos anatomopatológicos de 139 pacientes com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide. Destes, 123 continham dado referente à idade. A média de idade foi de  $43,5 \pm 13,1$ , variando entre 15 e 73 anos, de acordo com a Tabela 1.

TABELA 1 – MÉDIA E MEDIANA DAS IDADES DOS PACIENTES COM CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE

	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Idade	123	43,5	44,0	15,0	73,0	13,1

A distribuição quanto ao gênero mostrou uma prevalência maior do sexo feminino (80,6%), como pode ser observado na Tabela 2.

TABELA 2 – PREVALÊNCIA DE GÊNERO NOS PACIENTES COM CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE

Gênero	Frequência	Percentual
Feminino	112	80,6
Masculino	27	19,4
Total	139	100,0

A prevalência de tireoidite de Hashimoto entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide está estimada em 39,6% com intervalo de confiança de 95% dado por 31,4% a 47,7%. Sendo assim, podemos afirmar que existe 95% de probabilidade de que este intervalo contenha a verdadeira prevalência de casos com presença de tireoidite de Hashimoto, na população de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide, de acordo com a Tabela 3.

TABELA 3 – PRESENÇA DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO NOS PACIENTES COM CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE

Presença de Tireoidite de Hashimoto	Frequência	Percentual
Sim	55	39,6
Não	84	60,4
Total	139	100,0

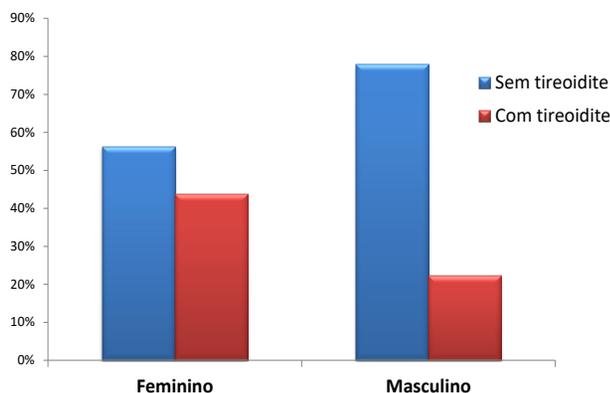
Na análise estatística, foi avaliada a extensão da tireoidite de Hashimoto nos casos diagnosticados com essa patologia, sendo observada uma frequência maior de tireoidite do tipo difusa (96,4%), conforme a Tabela 4.

TABELA 4 – EXTENSÃO DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO NOS PACIENTES COM CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE

Extensão da tireoidite	Frequência	Percentual
Focal	2	3,6
Difusa	53	96,4
Total	55	100,0

Observou-se ainda que em pacientes com carcinoma papilífero, existe associação significativa entre gênero e a presença de tireoidite. Observa-se no gráfico 1 abaixo, que, entre pacientes do gênero feminino, 43,7% (49 de um total de 112 mulheres) tinham tireoidite. Já entre pacientes do gênero masculino, 22,2% (6 de um total de 27 homens) tinham tireoidite.

GRÁFICO 1 – ASSOCIAÇÃO DE GÊNERO COM A PRESENÇA DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO



### Variantes de Carcinoma Papilífero

Foram também analisadas as variantes de carcinoma papilífero, sendo que a variante mais frequente encontrada foi o tipo clássico (47,5%), a segunda mais frequente foi o tipo folicular (23%) e, em seguida, o tipo microcarcinoma (14,4%). É importante destacar, que a variante microcarcinoma inclui os subtipos microcarcinoma/clássico, microcarcinoma/folicular e microcarcinoma/clássico-folicular, conforme pode ser observado na tabela 5.

TABELA 5 – VARIANTES DE CARCINOMA PAPILÍFERO

Variante de Carcinoma Papilífero	Frequência	Percentual
Clássico	66	47,5
Folicular	32	23,0
Microcarcinoma*	20	14,4
Clássico/Folicular	17	12,2
Outras**	4	2,9
Total	139	100,0

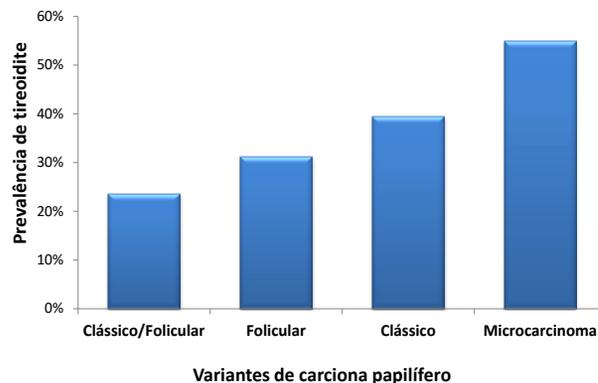
**Nota** - \*Microcarcinoma/clássico (12); microcarcinoma/folicular (7); microcarcinoma/clássico/folicular (1)

\*\*Microfolicular (1); Clássico/Oncocítica/Warthin-Símile (1); Clássico/Warthin-Símile (1); Clássico/Oncocítica/Warthin-Símile (1)

### Avaliação da Associação entre a Variante de Carcinoma Papilífero e a Presença de Tireoidite de Hashimoto

Pode-se aferir que, dentre as variantes de carcinoma papilífero, a que mais foi associada com a presença de tireoidite foi a variante tipo microcarcinoma, estando esta encontrada de forma isolada ou em associação com outras variantes, de acordo com o Gráfico 2.

GRÁFICO 2 – PREVALÊNCIA DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO SEGUNDO A VARIANTE DE CARCINOMA PAPILÍFERO



Os resultados indicam que existe uma tendência a diferença significativa entre a variante clássico/folicular e microcarcinoma em relação à probabilidade de presença de tireoidite de Hashimoto (p=0,058). Não foram encontradas diferenças significativas nas demais comparações, conforme Tabela 6.

TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIANTES EM RELAÇÃO A PROBABILIDADE DE PRESENÇA DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Variantes comparadas	Valor de p*
Clássico/Folicular x Folicular	0,570
Clássico/Folicular x Clássico	0,232
Clássico/Folicular x Microcarcinoma	0,058
Folicular x Clássico	0,434
Folicular x Microcarcinoma	0,093
Clássico x Microcarcinoma	0,220

**Nota** - \*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05

## DISCUSSÃO

Na vivência clínica, a associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireóide é observada comumente entre patologistas e oncologistas. A explicação para essa associação é alvo de várias pesquisas, sendo que encontramos, na literatura, trabalhos que mostram que não existe essa associação e outros que a evidenciam, o que corrobora que ainda são necessários mais estudos que comprovem essa hipótese.

Em nosso estudo, a prevalência de tireoidite de Hashimoto foi de 39,6% (55 dos 139 casos) em pacientes com carcinoma papilífero. Estimamos um intervalo

de confiança de 95% dado por 31,4% a 47,7%. Sendo assim, podemos afirmar que existe 95% de probabilidade de que este intervalo contenha a verdadeira prevalência de casos com presença de tireoidite de Hashimoto, na população de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide. Em outros estudos, como em Camboim (2009), a prevalência de tireoidite entre pacientes com carcinoma papilífero foi de 20% (12 em 60), sendo que este valor encontra-se fora do nosso intervalo de confiança. Camandaroba<sup>(1)</sup>, observou uma prevalência de tireoidite de 31,4% (109 casos em 347 pacientes com carcinoma papilífero), encontrando-se dentro de nosso intervalo de confiança, porém com uma prevalência menor do que a encontrada em nosso estudo.

Ainda comparando com outros estudos, Cipolla<sup>(3)</sup> encontrou uma prevalência de 26,7% (19 tireoidites em 71 casos de carcinoma papilífero), que também corresponde a um valor abaixo do nosso intervalo.

Com relação ao gênero nosso estudo observou uma predominância do sexo feminino (80,6%) com diagnóstico de carcinoma papilífero, também observada em vários outros estudos e compatíveis com dados da literatura. Camboim<sup>(2)</sup> encontrou uma prevalência de 93,8% do sexo feminino e Camandaroba<sup>(1)</sup>, 83%. Se analisarmos os casos de carcinoma papilífero associados com tireoidite de Hashimoto, a porcentagem de mulheres que apresentaram tireoidite foi de 43,7% (49 de um total de 112 mulheres do estudo). Com relação aos homens, 22,2% tinham tireoidite de Hashimoto (6 de um total de 27 homens do estudo). Essa frequência maior no sexo feminino pode ser explicada pelo fato de carcinoma papilífero e doenças autoimunes ocorrerem mais em mulheres e isso se deve a fatores genéticos, ambientais e hormonais.

A média de idade foi de 43,5 anos. Para esse dado, não foram considerados todos os 139 pacientes, e sim apenas 123, já que só esses continham o dado referente à idade no prontuário analisado. Estes dados estão coincidentes com os achados na literatura, como no estudo de Camandaroba (2009), em que a média de idade foi de 42,5 anos, e o de Camboim<sup>(2)</sup> em que a média de idade foi de 40,1 anos. Singh<sup>(9)</sup>, em uma metanálise, obteve uma média de idade de 41,5 anos.

Não houve diferença na média de idade entre os pacientes com e sem tireoidite de Hashimoto, em que ambos apresentaram uma média de 43,5 anos de idade. No estudo de Camandaroba<sup>(1)</sup>, a média de idade,

nos casos em que há coexistência, foi de 42,8 anos, e, nos que não há, foi de 41,7. Camboim<sup>(2)</sup>, obteve uma média de 39 anos, nos casos em que há coexistência, e 40 anos, para os casos em que não houve. Como observado, não houve uma diferença importante entre as médias de idade dos casos de carcinoma papilífero com ou sem tireoidite de Hashimoto, em nenhum dos trabalhos comparados, o que está condizente com os achados encontrados no nosso estudo.

Avaliamos também a extensão da tireoidite, se difusa ou focal, com o intuito de avaliar se há prevalência de uma ou de outra. Os resultados indicaram que há prevalência da forma difusa (96,4%) entre os casos de tireoidite de Hashimoto.

Nosso estudo avaliou as variantes do carcinoma papilífero, com o intuito de identificar se há uma prevalência maior de tireoidite de Hashimoto em alguma das variantes. Verificou-se que a variante mais frequente foi do tipo clássico (47,5%), seguido pelo tipo folicular (23%) e pelo tipo microcarcinoma (14,4%). Neste último, foi considerado não só o tipo isolado de microcarcinoma, mas também o tipo microcarcinoma associado a uma ou mais das outras variantes. Foi possível verificar que na variante do tipo microcarcinoma, seja ele isolado ou associado, há uma prevalência maior de tireoidite de Hashimoto (55%).

Como a prevalência de tireoidite de Hashimoto em casos de carcinoma papilífero encontrada no estudo foi significativa, a relação entre essas duas patologias é de suma importância, no entanto são necessários mais estudos para essa comprovação.

## CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, conclui-se que a prevalência de tireoidite de Hashimoto em casos de carcinoma papilífero de tireoide foi de 39,6%. Em relação à associação aos fatores epidemiológicos, a média de idade dos pacientes com tireoidite de Hashimoto foi de 43,5 e houve associação significativa do gênero feminino com a presença de tireoidite de Hashimoto, 43,7% de mulheres contra 22,2% de homens com tireoidite. Também foram detectadas diferenças quanto ao tipo histológico do carcinoma, sendo que o tipo microcarcinoma é a variante onde mais se encontra a associação com a tireoidite (55%).

---

Beraldo EG, Vaz VSO, Woellner LFA, Collaço LM, Simm EB, Kuzmich M, Guehlen ML, Tizzot M, Brenner S, Leinig CAS. Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis in cases of Papillary Thyroid Carcinoma. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(1):94-98.

**ABSTRACT** - AIM: To evaluate prevalence of Hashimoto's thyroiditis in cases of papillary thyroid carcinoma. MATERIAL AND METHODS: We conducted a retrospective study from the electronic files of the Centro de Patologia de Curitiba – Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba, PR, analyzing 139 histopathological examinations of patients who were submitted by a thyroidectomy diagnosed with papillary thyroid carcinoma, from the time of De-

---

ember's 2010 to May's 2013. RESULTS: The result has shown a prevalence of the female gender (80.6%), and an average age of 43.5. The papillary carcinoma variant of higher frequency was the classic type (47.5%), and the microcarcinoma type was the more associated (55%) with the Hashimoto's thyroiditis. CONCLUSIONS: The prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with papillary carcinoma was 39.6%, it was more in females, the average age was 43.5 years and the histological subtype of papillary carcinoma was the most associated is the microcarcinoma.

**KEYWORDS** - Thyroid, Thyroiditis, Hashimoto's disease, Papillary carcinoma, RET/PTC.

---

## REFERÊNCIAS

1. Camandaroba MPG, Mata LS, Almeida LB. Carcinoma papilífero de tireoide associada a tireoidite de Hashimoto: uma série de casos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 3: 255-61.
  2. Camboim D, Figueirôa V, Lima D, Abreu-e-Lima P. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica* 2009; 45: 75-82.
  3. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G. Hashimoto Thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *The American Surgeon* 2005; 71: 874-78.
  4. Coeli C, Brito A, Barbosa F. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2005; 49(4): 503-9.
  5. Haberal AN, Toru S, Özen Ö. Diagnostic pitfalls in the evaluation of fine needle aspiration cytology of the thyroid: correlation with histopathology in 260 cases. *Department of Pathology, Baskent University and Baskent University Medical School* 2008; 20:103-8.
  6. Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(8): 3162-70.
  7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran: *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
  8. Oliveira M, Fernandes A, Macedo A, Barbosa J. Associação do carcinoma papilífero de tireoide e tireoidite de Hashimoto. *Revista Científica da Escola da Saúde* 2010; 11-17.
  9. 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): 1070-6.
-