

Metástases Tireoidianas de Carcinoma Hepatocelular após Transplante Hepático

Danilo Dias Avancini Viana^{1,*} , Angel Evangelista Barroso Magalhães² , Dayane Laura da Silva³ , Larissa Peixoto Teixeira⁴ , Larissa Ponte Dias⁴ , Clebia Azevedo de Lima⁵ , Elodie Bomfim Hyppolito⁵ , Paulo Everton Garcia Costa^{5,6} , Gustavo Rêgo Coelho^{5,6} , José Huygens Parente Garcia^{5,6} 

1.Universidade Federal do Ceará  – Faculdade de Medicina – Fortaleza (CE) – Brasil.

2.Universidade Federal do Ceará  – Departamento de Enfermagem – Fortaleza, (CE) – Brasil.

3.Universidade Estácio  – Escola de Enfermagem – Fortaleza, (CE) – Brasil.

4.Universidade de Fortaleza  – Faculdade de Medicina – Fortaleza (CE) – Brasil.

5.Universidade Federal do Ceará  – Transplante Hepático – Fortaleza (CE) – Brasil.

6.Hospital São Carlos – Transplante Hepático – Fortaleza (CE) – Brasil.

*Autor correspondente: danilo.avancini00@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Mar. 15, 2024 | Aprovado: Set. 8, 2024

RESUMO

Pacientes com metástase tireoidiana de carcinoma hepatocelular (CHC) são extremamente raros. Um paciente que realizou transplante hepático devido à recorrência de CHC apresentou metástase tireoidiana detectada 4 anos depois. A revisão de literatura identificou seis casos documentados, analisando informações relevantes sobre CHC com metástase tireoidiana após transplante de fígado. Verificou-se a prevalência do vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) como etiologias da doença hepática (83,3%), com níveis elevados de alfafetoproteína (AFP) em cinco casos. Além disso, o tempo entre o diagnóstico de CHC e a metástase tireoidiana foi inferior a 3 anos. O paciente permanece clinicamente estável no acompanhamento ambulatorial, com sobrevida atual de 8 meses após tireoidectomia total.

Descritores: Carcinoma Hepatocelular; Metástase Neoplástica; Neoplasias da Glândula Tireoide.

Thyroid Metastases from Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) patients with metastases to the thyroid are extremely rare. A patient who underwent liver transplantation for HCC recurrence had metastatic thyroid recurrence detected 4 years later. A literature review identified six documented cases, analyzing relevant data on HCC with thyroid metastasis following liver transplantation. There is a prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) as etiologies of liver disease (83.3%), with alpha-fetoprotein (AFP) levels elevated in five cases. Additionally, the time between the diagnosis of HCC and thyroid metastasis was within 3 years. The patient remains clinically stable in outpatient follow-up, with an 8-month current survival after total thyroidectomy.

Descriptors: Hepatocellular Carcinoma; Neoplasm Metastasis, Thyroid Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário mais comum do fígado, com uma incidência mundial anual de aproximadamente 500.000 a 1.000.000 de casos, resultando em pelo menos 700.000 mortes por ano.¹ Mais de 80% dos casos de CHC estão associados ao VHB e ao VHC, o que o torna uma complicação prevalente e uma das principais causas de morte em pacientes cirróticos compensados.² O transplante hepático (TH) é uma modalidade de tratamento para o CHC. Embora a recorrência do CHC após o transplante de fígado seja o principal obstáculo para o sucesso desse tratamento, descrito na literatura entre 8 e 30%³, as metástases para a tireoide são extremamente raras, sendo documentadas em apenas oito estudos. Dois possíveis mecanismos responsáveis pela baixa incidência de metástases na tireoide são os desafios que as células cancerosas enfrentam para aderir à tireoide. Esses desafios se devem ao rápido fluxo arterial e aos efeitos inibitórios da alta saturação de oxigênio e das concentrações de iodo na glândula, que restringem o crescimento do tumor maligno.⁴ A anatomia do retorno venoso do pescoço também pode contribuir para a baixa incidência.⁵

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas uma busca e uma análise da literatura nas bases de dados PubMed (www.pubmed.gov) e SciELO-Brasil para todos os artigos que continham os termos “metástases de tireoide de carcinoma hepatocelular”, “metástase de câncer de fígado para a tireoide” e “metástases de tireoide em paciente com carcinoma hepatocelular”. No total, foram identificados oito estudos, e os dados de seis foram incluídos na análise. Foram analisadas variáveis como idade, gênero, doença subjacente, presença de cirrose, tempo de diagnóstico de CHC, níveis de alfa-fetoproteína (AFP), tempo de apresentação de metástase na tireoide, sobrevida após CHC e sobrevida após metástase na tireoide.

Relato de caso

Um homem de 52 anos foi diagnosticado com cirrose Child A devido ao HCV durante exames de rotina. Ele foi submetido a tratamento com peguilado interferon (PEG-IFN) e ribavirina por 6 meses, obtendo uma resposta virológica sustentada. Seis anos depois, ele foi diagnosticado com CHC medindo $3,2 \times 2,8$ cm no segmento II, durante exames de rotina. Uma hepatectomia lateral esquerda foi realizada por laparoscopia com a remoção dos segmentos II e III. Na ocasião, a AFP sérica estava normal ($< 8,0$ ng/mL). A biópsia evidenciou um CHC bem diferenciado, Edmonson-Steiner grau I, sem invasão vascular ou neural. Quatro anos após a cirurgia, a ressonância magnética (RM) hepática mostrou cinco imagens nodulares sugestivas de CHC, localizadas nos segmentos IVa e IVb. A AFP era de $1,3$ ng/mL. O paciente foi incluído na lista do Sistema Nacional de Transplantes e foi transplantado após um período de espera de 3 meses. No exame macroscópico, foram encontrados nove nódulos, sendo que o maior média $1,8 \times 1,7$ cm no segmento IV, caracterizado como CHC moderadamente diferenciado (grau II), sem invasão venosa macroscópica, microscópica ou perineural. O estadiamento patológico foi considerado pT2pNX. Quatro anos após TH, o paciente desenvolveu uma tosse seca e disfagia significativa. O exame físico revelou uma massa tireoidiana esquerda dura com uma consistência menos maleável. O ultrassom revelou um nódulo tireoidiano medindo $6,5 \times 3,8 \times 3,9$ cm ($39,1$ cm³), hipoeicoico, vascularizado e TI-RADS 5 (altamente suspeito para malignidade). A aspiração com agulha fina sugeriu neoplasia. O paciente foi submetido à tireoidectomia total três meses depois. Os achados histopatológicos foram compatíveis com neoplasia indiferenciada. A imuno-histoquímica mostrou clones OCH1E5, consistentes com metástase de CHC.

RESULTADOS

Após analisar seis casos com dados relevantes sobre CHC com metástase na tireoide após o transplante de fígado, há uma prevalência de VHB e VHC como etiologias da doença hepática (83,3%). Além disso, o tempo entre o diagnóstico de CHC e metástase na tireoide foi de até 3 anos. O nível de AFP ($< 8,0$ ng/mL em adultos, não grávidas) estava elevado em cinco casos, com um valor significativamente aumentado em 50% dos casos (> 500 ng/mL). Mais detalhes estão disponíveis na Tabela 1. Dos sete casos, incluindo o paciente deste estudo, seis foram relatados como portadores de hepatite viral. Consequentemente, foi realizado um teste de qui-quadrado para avaliar se a hepatite viral constitui um fator de risco para metástase de CHC. Além disso, os níveis de AFP no momento do diagnóstico foram comparados entre pacientes com CHC com e sem hepatite viral. Para essa análise, foi utilizado o banco de dados de transplante de fígado da Universidade Federal do Ceará (UFC), RedCap⁶, que contém dados de 729 pacientes submetidos a TH devido a CHC. Os dados de 523 pacientes foram incluídos na análise e processados pelo Jamovi versão 2.3 (R Core Team versão 4.1), pois forneciam informações suficientes. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Mais detalhes são apresentados nas Tabelas 2 e 3. Os níveis de AFP estavam elevados no grupo de pacientes com hepatite viral, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 1. Revisão da literatura de casos publicados de CHC com metástase na tireoide.

	Gênero	Idade [†]	Etiologia [‡]	Paciente cirrótico	Quantificação de AFP	Tempo [§]	Estadiamento do câncer	CHC	TM [¶]
1 ⁷	Masculino	54	HBV ^{**}	ND	162,4	7	pT1N0M0	15	8
2 ⁸	Masculino	62	HBV ^{**}	ND	1,940	0	ND	ND	ND
3 ⁹	Feminino	62	HCV ^{**}	PNC ^{§§}	12,070	7	pT1NxMx	ND	ND
4 ¹⁰	Masculino	63	HCV ^{**}	ND	36,7	36	ND	79	43
5 ¹¹	Feminino	42	HCV ^{**}	PNC ^{§§}	7,016	36	pT2N0M0	ND	ND
6 ¹²	Masculino	57	ND	ND	1,39	36	ND	48	12

ND = não descrito. [†]Idade do paciente na recorrência com metástase na tireoide; [‡]Etiologia da doença hepática; [§]Intervalo de tempo entre o diagnóstico de CHC e metástase na tireoide em meses; ^{||}Tempo decorrido desde o diagnóstico de CHC; [¶]Tempo decorrido desde o diagnóstico de metástase na tireoide; ^{**}Hepatite B; ^{**}Hepatite C; ^{§§}Paciente não cirrótico. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Tabelas de contingência.

Hepatite viral	Metástases		Total
	0	1	
0	198	10	208
1	286	29	315
Total	484	39	523

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3. Testes de qui-quadrado.

	Valor	df	Valor-p
χ^2	3,51	1	0,061
n	523		

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 4. AFP.

Hepatite viral	n	Média	Mediana	Modo	DP	Porcentagem			
						25°	50°	75°	
AFP	0	140	445	6,00	2,50	3,854	3,10	6,00	17,5
	1	249	581	13,90	6,60	3,618	5,30	13,90	93,0

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), afiliado à UFC, é um dos maiores centros de TH do Brasil, realizando uma média de 150 transplantes por ano, com aproximadamente 20% atribuídos ao CHC. Embora a recorrência do tumor tenha se estendido até o quarto ano após o transplante de fígado, ocorrendo dentro do período de maior incidência de recorrência (primeiros 5 anos), a maioria das recorrências se manifestou no local do TH. As metástases da tireoide são pouco frequentes, representando de 1 a 3% de todas as cirurgias para tumores malignos da tireoide.¹³ Embora os locais mais prevalentes para metástases extra-hepáticas no CHC sejam os pulmões, as glândulas suprarrenais, os ossos e os linfonodos, nas metástases da tireoide, o local primário renal é o mais comum (35,82%), seguido pelos tratos pulmonar (16,14%) e gastrointestinal.¹⁴ O paciente deste caso apresentou um fator de risco para recorrência: CHC multinodular com nove nódulos comprovados por biópsia, excedendo os critérios de Milão, mas enquadrando-se nos critérios de Milão/Brasil (excluindo nódulos com menos de 2 cm, adotados no Brasil desde 2006).¹⁵ O TH apresenta uma limitação significativa ao tratamento sistêmico da recorrência do CHC. É uma contraindicação formal ao uso de imunoterapia devido ao alto risco de rejeição e à possível perda do enxerto hepático.¹⁶

CONCLUSÃO

O CHC é uma neoplasia potencialmente agressiva e metastática, com recorrências tardias documentadas. Esta revisão da literatura ilustra uma recorrência rara e tardia na tireoide em um paciente previamente submetido à hepatectomia e TH. Uma análise mais aprofundada da recorrência de metástases na tireoide devido ao CHC deve ser realizada para que se chegue a resultados conclusivos em relação aos fatores de risco e ao prognóstico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Viana DDA, Magalhães AEB, Hyppolito EB, Costa PEG. **Concepção e desenho:** Viana DDA, Magalhães AEB, Dias LP, Silva DL, Teixeira LP, Hyppolito EB, Costa PEG. **Análise e interpretação dos dados:** Viana DDA, Hyppolito EB, Costa PEG. **Redação do artigo:** Viana DDA, Magalhães AEB, Hyppolito EB, Costa PEG. **Revisão crítica:** Coelho GR, Costa PEG, Dias LP, Garcia JHP, Hyppolito EB, Lima CA, Magalhães AEB, Silva DL, Teixeira LP, Viana DDA. **Aprovação final:** Hyppolito EB, Costa PEG, Coelho GR, Garcia JHP.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Programa de Iniciação Tecnológica PIT/Ebserh/HUWC.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL; Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2020;57Suppl 1:1-20. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-20>
3. Costa PEG, Vasconcelos JB, Coelho GR, Barros MA, Neto BA, Pinto DS, et al. Ten-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a Federal University Hospital in the Northeast of Brazil. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1794-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.016>
4. Willis RA. Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol*. 1931;7(3):187-208.3.
5. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg*. 1940;112(1):138-49. <https://doi.org/10.1097/00000658-194007000-00016>
6. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L; REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software partners. *J Biomed Inform*. 2019;e103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
7. Liang HH, Wu CH, Tam KW, Chai CY, Lin SE, Chen SC. Thyroid metastasis in a patient with hepatocellular carcinoma: case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2007;5:144. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-144>
8. Sung TY, Lee SR, Lee JH, Lee YM, Lee AL, Hwang DW, et al. Hepatocellular carcinoma eats medullary thyroid carcinoma, a case of tumor-in-tumor metastasis. *Endocr J*. 2011;58(9):801-5. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0052>
9. Silva ISS, Gonzáles AM, Linhares MM, Salzedas Neto A, Szejnfeld D, D'Ippolito G, et al. Long-term follow-up after resection of thyroid metastases from hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):327-31. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000400009>
10. Tanoue K, Kawasak Y, Yamasaki Y. Postoperative recurrence with right cervical lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma: a case report. *Surg Case Rep*. 2021;7:260. <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01352-y>
11. Zhong HC, Sun ZW, Cao GH, Zhao W, Ma K, Zhang BY, et al. Metastasis of liver cancer to the thyroid after surgery: a case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(15):5036-41. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i15.5036>

12. Shi DL, Dai D, Cui G, Chen L, Yang M, Yang WH, et al. Thyroid metastasis from hepatocellular carcinoma: a case report. *ZhonghuaErBiYanHouTouJingWaiKeZaZhi*. 2022;57(10):1245-7. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20220216-00068>
13. Battistella E, Pomba L, Mattara G, Franzato B, Toniato A. Metastases to the thyroid gland: review of incidence, clinical presentation, diagnostic problems and surgery, our experience. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1555-60. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01282-w>
14. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid metastasis to the thyroid gland: case series and review with observations by primary pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(6):961-8. <https://doi.org/10.1177/0194599816655783>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 1160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Brasília (DF): MS; 2006.
16. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(3):151-72. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2>