

UZLOVÁ STRUMA AKO PRVÝ PRÍZNAK NON-HODGKINOVHO LYMFÓMU/B-CLL: OD OCHORENIA ŠTÍTNEJ ŽĽAZY K OCHORENIU KRVOTVORBY – POPIS PRÍPADU

Peter Kentoš¹, Katarína Machálek², Ľubica Válek³, Mikuláš Pura¹, Peter Szépe², Jana Fedorová³, Peter Vaňuga¹

¹ Endokrinologické oddelenie, NEDÚ n. o., Ľubochňa

² Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN, Martin

³ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin

Štítna žľaza je zriedkavou lokalizáciou non-Hodgkinovho lymfómu (NHL). Pri lokalizácii NHL mimo LU ide buď o primárny extranodálny NHL, ktorý vznikol v danom tkanive alebo o sekundárny extranodálny NHL, ktorý je v danej lokalizácii metastázou. V nasledujúcom článku opisujeme kazuistiku 72-ročnej pacientky s autoimunitnou tyreoiditídou, indikovanej k chirurgickému zákroku pre podozrenie na nádor vychádzajúci z folikulárneho epitelu štítnej žľazy. Podrobná revízia pôvodného histopatologického nálezu viedla k definitívnej diagnóze infiltrácie štítnej žľazy non-Hodgkinovým B-lymfómom z malých lymfocytov/chronickou lymfocytovou leukémiou (B-NHL/CLL).

Kľúčové slová: štítna žľaza, karcinóm, lymfóm, Hashimotova tyreoiditída.

NODULE GOITRE AS THE FIRST SYMPTOM OF NON-HODGKIN LYMPHOMA/B-CLL: FROM THYROID GLAND DISEASE TO BLOOD DISORDER – CASE REPORT

Thyroid gland is a rare localization of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). In extranodal localization, it can be classified as primary extranodal NHL, which has been arisen in the tissue, or a secondary extranodal NHL, a metastasis to the tissue. We describe a case of 72-year old female with autoimmune thyroiditis, who underwent thyroidectomy due to the suspicion of follicular form of papillary thyroid carcinoma. Subsequently, the exact revision of primary histopathological findings was done. This led to the correct diagnosis of thyroid gland infiltration by small lymphocytic lymphoma/B-cell CLL (B-NHL/CLL).

Key words: thyroid gland, carcinoma, lymphoma, Hashimoto's thyroiditis.

Onkologie, 2008; 2(4): 257–259

Úvod

Najčastejšou príčinou vyšetrení v endokrinologickej ambulancii sú ochorenia štítnej žľazy. Kým frekvenciou dominujú autoimunitné ochorenia, klinicky a prognosticky najzávažnejšiu skupinu predstavujú jej nádorové ochorenia. Nádory štítnej žľazy možno rozdeliť na primárne a sekundárne, resp. na benigne a malígne. Skupinu malígnych nádorov s najväčším výskytom a klinickým významom, t. j. primárne malígne epitelové nádory, predstavujú nádory vychádzajúce z folikulárnych buniek štítnej žľazy (papilárny karcinóm, folikulárny karcinóm, anaplastický karcinóm) a nádory vychádzajúce z parafolikulárnych buniek štítnej žľazy – medulárny karcinóm.

Napriek svojej vzácnosti nezanedbateľnú skupinu nádorov štítnej žľazy tvoria malígne lymfómy, predstavujú menej ako 5 % jej neoplázií (1). Vznikajú transformáciou z lymfocytových buniek a delia sa na Hodgkinove a non-Hodgkinove.

Non-Hodgkinove lymfómy (NHL) klasicky vyrastajú v lymfatických uzlinách (LU). Pri lokalizácii mimo LU ide buď o primárny extranodálny NHL alebo o sekundárny extranodálny NHL, ktorý je v danej lokalizácii metastázou. Štítna žľaza je zriedkavou lokalizáciou primárnych NHL, a to približne v 2 %

všetkých extranodálnych lymfómov. Ešte zriedkavejšie sa dokumentujú prípady postihnutia štítnej žľazy v rámci systémového postihnutia pri NHL/leukémii.

Primárne NHL typicky postihujú staršie ženy. Pomer výskytu u žien a mužov je 5:1 (8). Ochorenie je v 40–80 % prípadov spojené s Hashimotovou tyreoiditídou (1), ktorá sa všeobecne pokladá za predisponujúci faktor. Usudzuje sa, že masívna infiltrácia štítnej žľazy pri Hashimotovej tyreoiditíde je potencionálnym zdrojom pre budúce lymfómy, resp. že dlhotrvajúca autoimunitná stimulácia predisponuje k vzniku lymfómov (2). Najčastejšou formou primárnych lymfómov štítnej žľazy je difúzna veľkobunkový B-lymfóm, iba 25 % tyreoidálnych lymfómov predstavujú malobunkové B-lymfómy a MALT lymfómy (mucosa associated lymphoid tumors) (7). Malobunkové B-lymfómy a MALT lymfómy zostávajú lokalizované, sú vo všeobecnosti indolentné. Na druhej strane difúzne veľkobunkové B-lymfómy sú agresívnejšie, majú horšiu prognózu (7). Aj keď väčšina primárnych tyreoidálnych lymfómov sú NHL vychádzajúce z B-bunkovej línie, v literatúre boli opísané aj prípady T-bunkových lymfómov a Hodgkinova choroba postihujúce štítnu žľazu (3, 9).

Druhou skupinou sú sekundárne lymfómy štítnej žľazy vznikajúce buď na podklade generalizácie,

t. j. leukemizácie lymfómu lokalizovaného primárne extratyreoidálne a/alebo v rámci leukémie. V literatúre chýba porovnanie výskytu primárnych a sekundárnych lymfómov postihujúcich tyreoidu. Odlíšenie primárneho a sekundárneho lymfómu, ktoré má význam pre voľbu nasledujúceho terapeutického postupu, môže byť problematické. Zakladá sa na dôkladnom klinickom posúdení a neodmysliteľne na histologickom zhodnotení patológom vysoko erudovaným v problematike hemato-onkologických ochorení.

V nasledujúcom texte popisujeme prípad pacientky s leukémiou/lymfómom typu B-NHL s generalizáciou a sekundárnym postihnutím štítnej žľazy.

Kazuistika

72-ročnú pacientku – hypertoničku po infarkte myokardu, s chronickou ischemickou chorobou srdca sledoval spádový endokrinológ pre difúznu strumu s hypotyreózou. Pre stupňujúci sa pocit tlaku na krku so zhoršujúcou sa dýchavicou sme ju na odporúčenie všeobecného lekára vyšetřili na našom pracovisku.

Fyzikálne a laboratórne vyšetřenie

Pri vstupnom fyzikálnom vyšetření charakterizovala palpačný nález mierne zväčšená štítna žľaza

pohyblivá oproti spodine bez prítomnosti zväčšených lymfatických uzlín. V laboratórnom obraze sme pri užívaní 50 µg levotyroxínu denne zaznamenali zvýšenú hladinu TSH (8,02 mIU/l, referenčná norma 0,35–4,96 mIU/l), pozitivitu autoprotilátok proti tyreoidálnym štruktúram (ATPO 1,05 U/ml, referenčná norma <1 U/ml, ATG 178,0 U/ml, referenčná norma <1 U/ml). V krvnom obraze sme našli ľahkú normocytovú anémiu, počet leukocytov bol na hornej hranici referenčného rozmedzia (tabuľka 1).

Ultrasonografické a cytologické vyšetrenie

Sonografické vyšetrenie zobrazilo menšiu strumu (celkový objem 21 ml) s výrazne hypoechogénym parenchýmom s preriednutou textúrou, ktorá bola prestúpená početnými pruhovitými štruktúrami vyššej echogenity. Laloky boli na póloch zaoblené so zvlhnutými zadnými kontúrami. Pravý lalok nevykazoval žiadne ložiskové uzlové zmeny. V hornej tretine ľavého laloka ventrolaterálne sa pod predné púzdro vykleňovalo hypoechogénne ložisko oválneho tvaru s veľkosťou 11 × 20 × 24 mm. Ložisko nebolo ohraničené lemom, jeho okraje boli nepravidelné, v hornej časti bol prítomný tieň kalcifikačnej sýstosti. Sonografický nález sme hodnotili ako menšiu difúznou strumu s echoštruktúrnym obrazom odpovedajúcim zmenám pri autoimúnnej tyreoiditíde so solitárnym hypoechogénym uzlom v ľavom laloku (obrázok 1).

Doplnili sme aspiračnú biopsiu uzla v ľavom laloku, s aspiráciou sangvinolentného materiálu obsahujúceho drobné vločky tkanivového detritu. V náteroch ofarbených metódou podľa Maya-Grünwala-Giemsu sme našli zreteľne zvýšenú celularitu pozostávajúcu jednak z obrazu početných difúzne rozptýlených lymfoidných elementov prevažne zrelišieho typu a jednak z tyreocytov s polymorfnými jadrami s vyjadrenou anizokaryózou a redším chromatóm. Nukleoly neboli viditeľné. Iba ojedinele sa našli deformity jadier blížiacie sa vzhľadom nukleárnym cytoplazmatickým pseudoinklúziám, frekventne boli prítomné nukleárne ryhy. Bazofilne sa farbiaca cytoplazma tyreocytov bola zreteľne ohraničená. Tyreocyty boli rozptýlené aj voľne, prevažne však formovali bunkové zväzky papilárnych tvarov ako aj cirkulárne trsy až neluminizované folikuly. Miestami sa našla onkocytárna premena tyreocytov. Mnohojadrové obrovské bunky granulomového typu sa nenašli, koloid úplne chýbal (obrázok 2a, 2b). Vzhľadom na podozrenie z neoplázie (najskôr folikulo-papilárny karcinóm) v teréne difúznej lymfoidnej tyreoiditídy sme pacientke odporučili chirurgickú liečbu – tyreoidektómiu s histologickým vyšetrením.

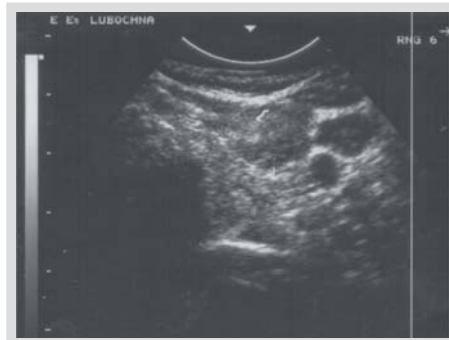
Predoperačné röntgenové vyšetrenie hrudníka a hornej hrudnej apertúry ukázalo normálny nález.

Tabuľka 1. Laboratórne nálezy

Parameter	Výsledok	Norma	Parameter	Výsledok	Norma
TSH	8,02	0,35–4,94 mIU/l	WBC	10,4	4,6–10,2 × 10 ⁹ /µl
fT4	17,1	9,00–19,05 pmol/l	LYM	3,22	0,6–3,4 × 10 ⁹ /µl
fT3	4,88	2,63 – 5,70 pmol/l	RBC	4,63	4,04–6,13 × 10 ¹² /µl
aTG	1,05	0–1 IU/ml	HGB	110,0	122–181 g/l
aTPO	178,0	0–1 IU/ml	MCV	80,4	80–97 fl
Ca	2,32	2,10–2,55 mmol/l	Fe	5,00	4,48–27,9 µmol/l

TSH – tyreotropný hormón, fT4 – voľná frakcia tyroxínu, fT3 – voľná frakcia trijódotyronínu, aTG – protilátky proti tyreoglobulínu, aTPO – protilátky proti tyreoidálnej peroxidáze, Ca – sérová hladina celkového kalcia, Fe – sérová hladina železa

Obrázok 1a. USG štítnej žľazy s prominujúcim hypoechogénym uzlom (pričný rez)



Obrázok 1b. USG štítnej žľazy s prominujúcim hypoechogénym uzlom (pozdĺžny rez)



Histologický nález

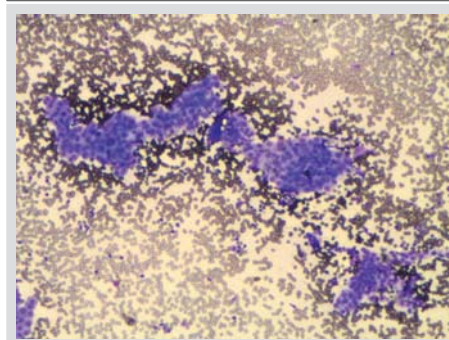
Operácia prebehla bez komplikácií, v pooperačnom období vznikla prechodná hypokalcémia, ktorá bola upravená preparátom kalcia a dihydrotachysterolom. Definitívne histologické vyšetrenie potvrdilo v oboch lalokoch výraznú difúznou lymfocytovú tyreoiditídu, ložiská oxyfilnej transformácie s celkovo nodóznym charakterom žľazy a drobné lymfatické uzliny s chronickou lymfadenitídou. Pacientke sme začali podávať substitučnú liečbu levotyroxínom.

V krátkom časovom odstupe sme získali definitívnu histológiu lymfatických uzlín odobraných pri tyreoidektómii, odoslaných ku konzultácii na vyššie patologicko-anatomické pracovisko. V zaslanom preparáte patológ našiel zotretie pôvodnej štruktúry tkaniva uzliny s pseudofolikulárne usporiadanou lymfoproliferáciou s črtami leukemizácie. Morfológia uzliny a verifikovaný profil (CD20+, CD23+, CD45RO-, bez c-Ig) svedčili pre diagnózu

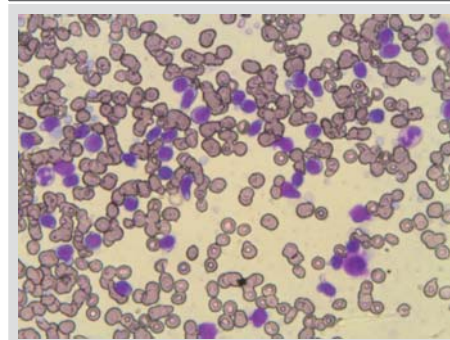
B-bunkového NHL z malých lymfocytov (small lymphocyte lymphoma)/chronickej lymfocytovej leukémie (B-SLL/B-CLL), bez známok plazmocytoidnej diferenciácie.

Na podklade uvedeného výsledku sme požiadali spomínané vyššie pracovisko aj o konzultačné vyšetrenie tkaniva štítnej žľazy. V súlade s predpokladom, výsledkom bol nález difúznej nádorovej infiltrácie tkaniva štítnej žľazy malobunkovým nádorom. V kontexte už verifikovaného NHL typu B-CLL v lymfatických uzlinách, aj v tkanive tyreoidy boli prítomné nádorové bunky exprimujúce profil vyššie uvedený imunohistochemický fenotyp. Na základe výsledkov patológ konštatoval, že ide o infiltráciu tkaniva štítnej žľazy malobunkovým B-NHL, kde infiltrácia bola skôr súčasťou už predtým verifikovaného systémového ochorenia typu B-CLL, bez plazmocytoidnej diferenciácie, než lokalizovaného procesu typu „MALTómu“.

Obrázok 2a. Cytologický obraz tyreocytov formujúcich bunkové zväzky papilárnych tvarov, difúzne rozptýlené lymfoidné elementy (farbenie May-Grünwald-Giemsu, zväčšenie 100 ×)



Obrázok 2b. Cytologický obraz početných difúzne rozptýlených lymfoidných elementov prevažne zrelišieho typu (farbenie May-Grünwald-Giemsu, zväčšenie 200 ×)



Staging ochorenia

Doplnili sme staging hematologicko-onkologického ochorenia – trepanobiopsia kostnej drene s cytometrickým vyšetrením, sonografické vyšetrenie brušných orgánov, CT vyšetrenie mediastína a retroperitonea.

Vo vzorke kostnej drene z trepanobiopsie bol základný imunologický obraz podľa rozptylových vlastností buniek čiastočne zmenený s hraničnou hodnotou lymfocytov a primeraným zastúpením ostatných zložiek hematopoézy. Imunofenotypovou analýzou bolo vo vzorke dokázaných 21 % lymfocytov, pričom išlo prevažne o B-lymfocyty, ktoré niesli antigény asociované s B-bunkami [CD19+ (51 %), CD20+ (49 %), CD22+ (55 %), CD24+ (55 %), HLA-Dr+ (75 %)] s typickou patologickou koexpresiou CD19+/CD5+ (42 %) a pozitívou znaku CD23+ [CD19+/CD23+ (51 %)], s hraničnou expresiou monotypického kappa ľahkého reťazca imunoglobulínu v cytoplazme patologických buniek (20 %). Znak FMC-7 bol negatívny (3 %). Znak CD11c bol pozitívny a CD25 negatívny. Prognostický znak CD38 na povrchu patologických buniek bol pozitívny, prognostický znak ZAP-7 v cytoplazme patologických buniek bol negatívny. Imunofenotypové vyšetrenie kostnej drene prietokovou cytometriou nasvedčovalo pre jej infiltráciu B-NHL typu B-CLL-B-SLL.

Sonografia abdomenu vizualizovala iba ľahko zväčšenú pečeň bez zmeny štruktúry, bez ložiskových lézií, žľčovú cestu neboli dilatované. Pankreas s degeneratívnymi zmenami, bez ložiskovej lézie. Slezina s dlhou osou maximálne 10 cm, nebola zväčšená, popisovaná bola iba hrubšia perivaskulárna štruktúra, iné zmeny sa nenašli. Paraaortálna oblasť bola bez zväčšených LU.

CT vyšetrenie mediastína a retroperitonea ukázalo ojedinelé drobné LU veľkosti pod 10 mm. Drobné LU boli prítomné tiež v mediastíne paratracheálne s maximom v oblasti bifurkácie. Obojstranne v pľúcnom parenchýme subpleurálne bolo možné diferencovať 2–3 drobné okrúhle mäkké opacity veľkosti cca 5 mm. Orgány abdomenu boli bez pozoruhodností, patologické ložiskové zmeny neboli pozorované. Intraperitoneálne v okolí hlavy pankreasu a retroperitoneálne, hlavne pozdĺž veľkých ciev, boli

viditeľné viacpočetné LU maximálnej veľkosti v renálnej oblasti 13 mm. Dolný abdomen a orgány malej panvy boli zle hodnotiteľné pre množstvo artefaktov vzniknutých na podklade kontrastnej látky v črevných kľučkách.

Následná starostlivosť

Pooperačná sonografia krku nezobrazila reziduum v tyreoidálnych lóžkach. V prednej časti krku sa obojstranne zobrazovali drobné LU. Pri endokrinologických kontrolách sme pacientke upravovali substitučnú liečbu levotyroxínom. Hematologickú liečbu riadila spádová hematologická ambulancia. Za 15 mesiacov po tyreidektómii pacientka zomrela na reinfarkt.

Diskusia

Lymfómy štítnej žľazy sa prezentujú buď ako pomaly rastúce (indolentné) alebo ako rýchlo rastúce tumorózne masy s lokálnymi prejavmi. Pri agresívnom priebehu udáva mnoho pacientov bolesť, dyspáriu, dyspnoe, stridor. Častý je chrapot bez prítomnosti paralýzy hlasivkových väzov. Zriedkavo dochádza k rozvoju syndrómu hornej dutej žily. Klinicky imitujú anaplastické karcinómy. Keďže u našej pacientky išlo o zriedkavejší sekundárny malobunkový B-NHL s indolentným priebehom, klinický obraz v úvode diagnostiky neupozorňoval na možnosť hematologicko-onkologického ochorenia.

Podobne ani cytologický obraz nebol charakteristickým pre diagnózu lymfómu štítnej žľazy. Vzhľad lymfoidných buniek v rámci cytologického zhodnotenia nestačí pre diagnostikovanie malignity. Potrebná býva otvorená biopsia alebo lobektómia (6, 5) s následným histologickým vyšetrením. V súčasnosti sa cytopatológovia snažia vyhnúť operácii využitím moderných imunofenotypových analýz (prietoková cytometria a imunohistochemia). Tie zvyšujú presnosť tenkoihlovej aspiračnej biopsie v diagnostike tyreoidálnych lymfómov. Aspiračná biopsia doplnená o imunotypizáciu je úspešná v 80–100 % prípadov systémových lymfómov (10, 4).

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je ochorením, ktoré typicky postihuje starších jedincov, s vr-

cholom výskytu po 55. roku života, pričom incidencia ochorenia s vekom stúpa. Pomerne často sa zistí náhodne, čo dokumentuje aj prípad našej pacientky. Popri chýbajúcom klinickom obraze typickom pre pokročilé štádiá CLL sa u pacientky nenašiel ani charakteristický nález v periférnom krvnom obraze, na základe ktorého by bolo možné vysloviť podozrenie na CLL (t. j. lymfocytóza v periférnej krvi s absolútnym počtom lymfocytov nad $5 \times 10^9/\text{ml}$).

V našich podmienkach je k definitívnej diagnóze potrebná histologizácia. Uvedená kazuistika potvrdzuje, že pri histologickom vyšetrení by mal participovať patológ vysoko erudovaný v problematike hematologicko-onkologických ochorení.

Záver

Kazuistika pacientky so sekundárnym extranodálnym NHL poukazuje na úskalia cytodiagnostiky nádorových ochorení štítnej žľazy. Diagnosticko-terapeutický proces bol ovplyvnený asymptomatickým klinickým obrazom indolentne prebiehajúcej formy B-SLL/B-CLL. Prognóza pacientov s lymfómami štítnej žľazy závisí od typu lymfómu a štádia ochorenia. Operačná liečba má limitovaný význam. Pri potvrdenom extratyreoidálnom šírení lymfómu a pri postihnutí LU sa chirurgický výkon môže obmedziť iba na odber vzorky k histologickému vyšetreniu. Snaha o kompletnú extirpáciu tumoru tu môže poškodiť okolité štruktúry, bez efektu na zlepšenie prežívania. Predpokladá sa, že totálna tyreidektómia zlepšuje prognózu iba u pacientov s lokalizovaným intratyreoidálnym ochorením. Kľúčový význam má pooperačná chemoterapia v rukách špecializovaného hematológa v úzkej spolupráci s endokrinológom.

MUDr. Peter Kentoš

Endokrinologické oddelenie NEDÚ n. o.
Lubochňa, 034 91
e-mail: peter.kentos@nedu.sk

Literatúra

1. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 316–323.
2. Austin JR, el-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers. II. Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 611–627.
3. Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathological study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 1–11.
4. Cha C, Chen H, Westra WH, Udelsman R. Primary thyroid lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 298–302. 2. Sniezek JC, Hottel M. Rare tumors of thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 107–115.

5. Pasiaka JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon. *World J Surg* 2000; 24: 966–970.
6. Pinkus GS. Needle biopsy in malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2415–2416.
7. Salhany KE, Pietra GG. Extranodal lymphoid disorders. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 472–485.
8. Sniezek JC, Hottel M. Rare tumors of thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 107–115.
9. Yamaguchi M, Ohno T, Kita K. gamma/delta T-cell lymphoma of the thyroid gland (letter). *N Engl J Med* 1997; 336: 1391–1392.
10. Young NA, Al-Saleem TI, Eyha H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 1998; 84: 252–261.