

# Πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου σε έδαφος θυρεοειδίτιδας Hashimoto Αναφορά περιστατικού

Α. ΜΑΛΛΗΣ, Θ. ΠΑΠΑΔΑΣ, Ν. ΜΑΣΤΡΟΝΙΚΟΛΗΣ, Θ. ΣΤΑΘΑΣ, Α. ΓΚΕΚΑ, Π. ΓΚΟΥΜΑΣ  
Πανεπιστημιακή ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

**Εισαγωγή:** Το πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου αποτελεί σπάνια κακοήθη νόσο, η οποία εμφανίζει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

**Αναφορά περιστατικού:** Γυναίκα 69 ετών προσήλθε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Πατρών με διόγκωση στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα. Η βιοψία της αλλοίωσης κατέδειξε πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου. Η ασθενής παραπέμφθηκε στο Αιματολογικό Τμήμα για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση.

**Συμπεράσματα:** Το πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου αποτελεί σπάνια νόσο, η οποία θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των διογκώσεων της κατώτερης πρόσθιας και πλάγιας τραχηλικής χώρας. Ο ρόλος του χειρουργού είναι κεντρικός στη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου.

**Λέξεις κλειδιά:** πρωτοπαθές λέμφωμα θυρεοειδή αδένου, θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

## Εισαγωγή

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδή αδένου, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1912 από το χειρουργό Hakuju Hashimoto<sup>1</sup>. Προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο<sup>2</sup>.

Το λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου αποτελεί σπάνια κακοήθη νόσο<sup>3</sup> η οποία εμφανίζει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα Hashimoto<sup>4</sup>. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ανήκει στην κατηγορία των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

Η διόγκωση στην τραχηλική χώρα αποτελεί συχνή αιτία προσέλευσης ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία μιας Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής. Η αιτιολογία της αφορά ευρύ φάσμα καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του τραχήλου, με την οντότητα του λεμφώματος να αναδεικνύεται ως αιτία της διόγκωσης σε ποσοστό έως και 39.5%<sup>5</sup>.

## Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 69 ετών προσήλθε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Πατρών με διόγκωση στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα. Η διόγκωση έγινε αντιληπτή από την ασθενή τρεις μήνες πριν από την προσέλευσή της στα εξωτερικά ιατρεία. Στο διάστημα αυτό αναφέρει ότι αυξήθηκε σταδιακά σε μέγεθος. Στο ατομικό αναμνηστικό της η ασθενής ανέφερε ότι

έπασχε από θυρεοειδίτιδα Hashimoto διαγνωσμένη το τελευταίο εξάμηνο και αλλεργική ρινίτιδα την οποία αντιμετώπιζε με τοπικά κορτικοστεροειδή. Ως προς τις συνήθειες ανέφερε μικρή κατανάλωση αλκοόλ. Στο οικογενειακό ιστορικό αναφέρει ότι ο αδελφός της απεβίωσε από καρκίνο του παγκρέατος.

Κατά τη φυσική εξέταση, η ψηλάφηση του τραχήλου κατέδειξε ανώδυνη, υπόσκληρη διόγκωση στο επίπεδο ΙΙΙ της αριστερής πλάγιας τραχηλικής χώρας διαστάσεων 4x3 εκατοστά, δίνοντας την εντύπωση της συνέχειας με το σύστοιχο λοβό του θυρεοειδή αδένου. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος της ανώτερης αναπνευστικής και πεπτικής οδού δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Το υπερηχογράφημα του τραχήλου κατέδειξε οζώδη, υποχχογενή περιοχή στο ανώτερο ήμισυ του αριστερού λοβού του θυρεοειδή αδένου, διαστάσεων 36x19 χιλιοστά με ανώμαλη παρυφή, ενώ στην αξονική τομογραφία θώρακος καταδείχθηκαν οριακού μεγέθους μασχαλιαίοι λεμφαδένες.

Διενεργήθηκε βιοψία με λεπτή βελόνη (FNAC), το αποτέλεσμα της οποίας περιέγραφε κυτταροβριθές επίχρισμα, με λεμφοκυτταρικό πληθυσμό άτυπων κυττάρων με ανώμαλη μεμβράνη, εστιακές μιτώσεις και δικτυωτά κύτταρα. Με βάση αυτά τα ευρήματα τέθηκε η υποψία λεμφο-υπερπλαστικής εξεργασίας του θυρεοειδή αδένου και συστάθηκε ανοικτή βιοψία και ιστολογική εξέταση. Υπό

γενική αναισθησία η αναφερόμενη μάζα εξαιρέθηκε χειρουργικά, δίνοντας μακροσκοπικά την εντύπωση πλαγιωτραχηλικού λεμφαδένα μαζί με το σύστοιχο, αριστερό, λοβό του θυρεοειδούς αδένου.

Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος κατέδειξε την παρουσία πρωτοπαθούς λεμφώματος του θυρεοειδή αδένου, διάχυτου τύπου από μεγάλα Β-κύτταρα με φαινότυπο κυττάρου βλαστικού κέντρου λεμφοζιδίου, αδένου (εικόνα 1), το οποίο αναπτύχθηκε σε έδαφος θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η ασθενής παραπέμφθηκε για περαιτέρω αντιμετώπιση στο Αιματολογικό Τμήμα όπου και εντάχθηκε σε θεραπευτικό σχήμα κυκλοφωσφαμίδης, αδριαμικίνης, βινκριστίνης, πρεδνιζολόνης και rituximab (σχήμα R-CHOP). Η νόσος τέθηκε υπό έλεγχο και η ασθενής συνεχίζει να βρίσκεται υπό την προαναφερθείσα αγωγή, χωρίς να έχει παρουσιάσει επιπλοκές.

### Συζήτηση

Η τραχηλική διόγκωση αποτελεί συχνό πρόβλημα στην καθημερινή Ωτορινολαρυγγολογική κλινική πράξη που απαιτεί διερεύνηση και αντιμετώπιση. Η εντόπιση, η σύσταση, η κινητικότητα, η χρονική διάρκεια παρουσίας της διόγκωσης, το συνοδό άλγος αλλά και η ηλικία του ασθενούς αποτελούν δεδομένα που καθοδηγούν τη διαγνωστική σκέψη και προσέγγιση<sup>5</sup>.

Η αιτιολογία μιας τραχηλικής διόγκωσης ποικίλει και μπορεί να είναι καλοήθους ή κακοήθους αρχής. Μεταξύ των καλοήθων αιτιών περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις, οι αυτοάνοσες παθήσεις, οι καλοήθειες μάζες του συνδετικού ιστού καθώς και παθήσεις των σιελογόνων αδένων<sup>5</sup>. Οι διογκώσεις κακοήθους αιτιολογίας αφορούν μεταστατική νόσο στους τραχηλικούς λεμφαδένες, κακοήθειες όγκους του συνδετικού ιστού και των σιελογόνων αδένων και λεμφώματα<sup>6</sup>.

Σχεδόν το 50% όλων των τραχηλικών διογκώσεων αφορούν το θυρεοειδή αδένου. Στην πλειοψηφία τους (95%) οι διογκώσεις αυτές είναι καλοήθειες<sup>7</sup>.

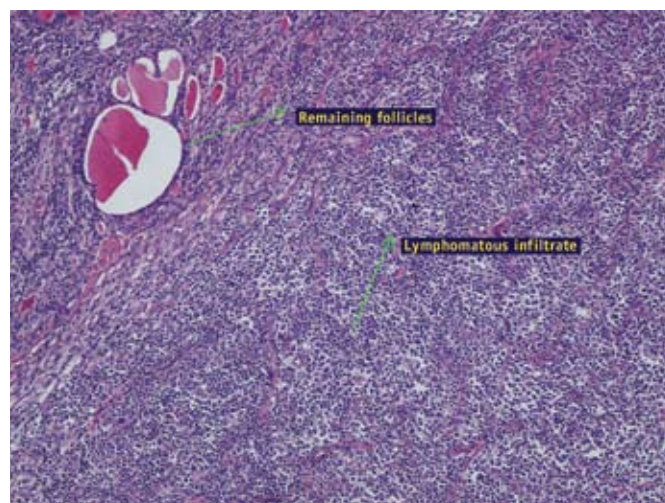
Οι κακοήθειες διογκώσεις του θυρεοειδή αδένου αποτελούν μικρό μόνο ποσοστό των παθήσεών του<sup>7</sup>. Η ανάπτυξη πρωτοπαθούς λεμφώματος στο θυρεοειδή αδένου είναι σπάνια, αποτελώντας το 2.3% των κακοηθειών του και το 0.3% του συνόλου των παθήσεών του<sup>8</sup>.

Με βάση την κλινική πορεία διακρίνονται δυο κατηγορίες της νόσου. Ο συνηθέστερος τύπος με συχνότητα έως 70% είναι το λέμφωμα διάχυτου τύπου από μεγάλα Β-κύτταρα που εμφανίζει διασπορά της νόσου σε ποσοστό έως 60% κατά το χρόνο της διάγνωσης<sup>9</sup>.

Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα είναι η περίπτωση της δικής μας ασθενούς, που παρουσίαζε διασπορά της νόσου σε πλαγιωτραχηλικό λεμφαδένα κατά την προσέλευση της.

Ο δεύτερος τύπος είναι το λέμφωμα που σχετίζεται με το λεμφικό ιστό των βλεννογόνων (λέμφωμα τύπου MALT) και εμφανίζεται σε συχνότητα 6% έως 27%<sup>9</sup>.

Η πλειονότητα των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του θυρεοειδή αδένου που προέρχονται από Τ κύτταρα<sup>10,11</sup> τα οποία



**Εικόνα 1.** Διήθηση του θυρεοειδή αδένου, από μεγάλα Β-κύτταρα. Εναπομείναντα θυλάκια του θυρεοειδή (άνω βέλος), διήθηση του οργάνου από το λεμφωματικό στοιχείο (κάτω βέλος).

είναι κακής πρόγνωσης<sup>12</sup>.

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι η πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού σε περιοχές επαρκούς πρόσληψης ιωδίου. Εμφανίζεται κατά 10-15 φορές συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας συνήθως μεταξύ 30 – 50 ετών, και χαρακτηρίζεται από υποθυρεοειδισμό ύπουλης έναρξης<sup>13</sup>. Στον ορό των ασθενών ανευρίσκεται αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) όπως επίσης και η παρουσία αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής περοξειδάσης (anti-TPO) και της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg)<sup>2</sup>. Ιστολογικά παρατηρείται διάχυτη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με σχηματισμό λεμφοειδών θυλακίων. Συχνά είναι εμφανής ατροφία του παρεγχύματος. Το πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή αδένου συσχετίζεται επίσης και με άλλες παθήσεις αυτοάνοσης αιτιολογίας<sup>14,15</sup>.

Στον υποπληθυσμό των πασχόντων από θυρεοειδίτιδα Hashimoto παρατηρείται αυξημένη επίπτωση πρωτοπαθούς λεμφώματος του θυρεοειδή αδένου<sup>16</sup>. Σε μια σειρά 119 ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδή οι Matsuzuka και συνεργάτες αναφέρουν ότι το σύνολο των ασθενών έπασχε από θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ενώ επισημαίνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό έπασχε από υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Στην ίδια σειρά, ως πρώτη εκδήλωση της νόσου αναφέρεται η ταχεία ανάπτυξη (διόγκωσης) μάζας στον αδένου<sup>17</sup>.

Η δική μας ασθενής εμφάνισε πορεία, όμοια με την αναφερόμενη από τους Matsuzuka και συνεργάτες με διόγκωση του θυρεοειδή αδένου εξελισσόμενη εντός τριμήνου, σε έδαφος υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

Παρά την παρατηρούμενη αυξημένη επίπτωση του πρωτοπαθούς λεμφώματος του θυρεοειδή αδένου σε πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα Hashimoto<sup>16,17,18</sup>, η μεταξύ τους σχέση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί<sup>19</sup>.

Η κύρια θεωρία που υποστηρίζει τον παθογενετικό ρόλο της θυρεοειδίτιδας Hashimoto είναι αυτή της χρόνιας

► φλεγμονής με επακόλουθη εκτροπή προς νεοπλασματική ανάπτυξη των κυττάρων, με δεδομένο το γνωστό ρόλο της χρόνιας φλεγμονής στην καρκινογένεση.

Επιπρόσθετα στοιχεία σε αυτή τη κατεύθυνση δίνονται και από την ένδειξη ότι η διαταραχή του Fas (πρωτεΐνη της οικογένειας TNF που συμμετέχει στην οδό απόπτωσης) συμμετέχει στην παθογένεια των λεμφωμάτων συνδέοντάς έτσι τις αυτοάνοσες παθήσεις με την καρκινογένεση<sup>20</sup>.

Περαιτέρω, σε μία σειρά 20 ασθενών με λέμφωμα του θυρεοειδούς αδένου εκ των οποίων 12 είχαν ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto, οι Moshynska και συνεργάτες έδειξαν ότι 3 από τους 4 ασθενείς που εμφάνιζαν κλωνικότητα ζωνών της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IgH) στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, παρουσίασαν υψηλό ποσοστό ομολογίας των ζωνών αυτών συγκριτικά με το μεταγενέστερα αναπτυχθέν λέμφωμα του θυρεοειδούς. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη δυνατότητα εξέλιξης της θυρεοειδίτιδος Hashimoto σε λέμφωμα<sup>21</sup>.

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς λεμφώματος του θυρεοειδούς αδένου απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας και έλεγχο των πασχόντων από θυρεοειδίτιδα Hashimoto για σημεία αύξησης του μεγέθους του θυρεοειδούς ή εμφάνισης τραχηλικής μάζας. Ως μέθοδος πρώτης επιλογής για τη διερεύνηση αναφέρεται η FNAC<sup>22</sup> με ποσοστά επιτυχούς διάγνωσης που κυμαίνονται από 50% έως 90%<sup>23</sup>. Διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει στην περίπτωση λεμφώματος τύπου MALT ή λεμφώματος χαμηλής διαφοροποίησης<sup>8,23</sup>. Η ανοικτή βιοψία συστήνεται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον καθορισμό του βαθμού κακοήθειας<sup>17</sup>.

Η θεραπεία του πρωτοπαθούς λεμφώματος του θυρεοειδούς αδένου συνίσταται στην ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία κατά τους Matsuzuka και συνεργάτες<sup>17</sup>. Στην περίπτωση των λεμφωμάτων μέσης και υψηλής διαφοροποίησης οι Colović και συνεργάτες<sup>12</sup> υποστηρίζουν τη χειρουργική εξαίρεση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

## Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το πρωτοπαθές λέμφωμα του θυρεοειδούς αδένου αποτελεί σπάνια κακοήθη νόσο, με υψηλή επίπτωση σε πάσχοντες από θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Απαιτείται υψηλός βαθμός υποψίας για την έγκαιρη και ορθή διάγνωσή του. Ο ρόλος του χειρουργού είναι κεντρικός στη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου.

## Summary

### Primary thyroid lymphoma in a patient with Hashimoto's thyroiditis - A case report

Mallis A, Papadas Th, Mastronikolis N, Stathas Th, Geka A, Goumas P.

ENT University Department, Patras Hospital, Patra, Greece

**Introduction:** Primary thyroid lymphoma is a rare malignancy of the thyroid gland, with higher incidence in patients with Hashimoto's thyroiditis.

**Case report:** We report a case of a 69 year old woman

who presented with a lateral cervical mass which developed over the previous 3 months. Excisional biopsy of the lesion and ipsilateral thyroid lobectomy revealed primary thyroid lymphoma. The patient was referred to the haematologists for further investigation and management.

**Conclusion:** Primary thyroid lymphoma is a rare malignancy, which requires high level of suspicion for its diagnosis. The surgeon's role is crucial in both the diagnosis and treatment of the disease.

**Key words:** primary thyroid lymphoma, Hashimoto's thyroiditis.

## Βιβλιογραφία - References

1. Sawin TC. "History of Hashimoto's Disease" *Endocr J* Vol. 49: 399-403, (2002)
2. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*. 2005 Mar 11; 2(1):1.
3. Untch BR, Olson JA Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006 Jul; 15(3):661-79.
4. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med*. Mar 7 1985; 312(10):601-4.
5. Gleeson M, Herbert A, Richards A. Management of lateral neck masses in adults. *BMJ*. 2000 June 3; 320(7248): 1521-1524.
6. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumour in 190 patients. *Am J Surg*. 1990; 160:443-446.
7. Lawrence W Jr, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol*. 2002 Jul; 80(3):157-70.
8. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology*. 2001 Aug; 12(4):257-63.
9. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2004 Aug; 5(4):307-13.
10. Yamaguchi M, Ohno T, Kita K. gamma/delta T-cell lymphoma of the thyroid gland. *N Engl J Med*. May 8 1997; 336 19:1391-2.
11. Koida, S, Tsukasaki K, Tsuchiya T, Harasawa H, Fukushima T, Yamada Y, Ohshima K, Kamihira S, Kikuchi M, Tomonaga M. Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland with chemokine receptors of Th1 phenotype complicating autoimmune thyroiditis. *Haematol* 2007; 92: e37-e40
12. Colović M, Matić S, Kryeziu E, Tomin D, Colović N, Atkinson HD. Outcomes of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma: a series of nine consecutive cases. *Med Oncol*. 2007; 24(2):203-8.
13. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul; 43(1):55-68.
14. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan H, Cockram CS. Hashimoto's thyroiditis, Sjogren's syndrome and orbital lymphoma. *Postgrad Med J*. 1994 Jun; 70(824):448-51.
15. Nogita T, Aramoto Y, Terajima S, Akimoto K, Kawashima M, Hidano A, Matsugami K, Mochizuki T. The coexistence of psoriasis vulgaris, Sjogren's syndrome, and Hashimoto's thyroiditis. *J Dermatol*. 1992 May; 19(5):302-5.
16. Miller BS, Gauger PG. Thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct; 91(10):3711-2.
17. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, Sugawara M. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid*. 1993 Summer; 3(2):93-9.
18. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology*. 1996; 28:25-32.
19. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, Orgiazzi J, Coiffier B. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan; 87(1):105-11.
20. Grønbaek K, Straten PT, Ralfkiaer E, Ahrenkiel V, Andersen MK, Hansen NE, Zeuthen J, Hou-Jensen K, Guldberg P. Somatic Fas mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. *Blood*. 1998 Nov 1; 92(9):3018-24.
21. Moshynska OV, Saxena A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol*. 2008 Apr; 61(4):438-44.
22. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg*. 2006; 40:223-38.
23. Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Rajwanshi A, Dutta P, Bhansaliy A, Sharma SC. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal*. 2005; 2:21.