

Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς από οξύφιλα (HÜRTHLE) κύτταρα με λεμφοκυτταρικό στρώμα

Ε. Μεσσήνη*, Ε. Παπαλιώδη, Κ. Φραγκιά, Ε. Κυροδήμου, Γ. Κοντογεώργος

Papillary oxyphilic (Hürthle) cell carcinoma of the thyroid with lymphocytic stroma

Messini E., Papaliodi E., Frangia K., Kyrodimou E., Kontogeorgos G.
Department of Pathology, General Hospital of Athens "G. Ghennimatas"

Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma is a rare variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. The histological features are similar to those of papillary cystadenoma lymphomatosum or Warthin's tumor of the salivary gland.

We report two cases of this unusual variant of papillary carcinoma of the thyroid and we present a brief review of the relevant literature.

Key Words: *Hürthle cell papillary carcinoma - thyroid - Warthin's tumor*

Το θηλώδες καρκίνωμα από οξύφιλα κύτταρα, με λεμφοκυτταρικό στρώμα, αφορά εξαιρετικά σπάνια υποποικιλία του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. Η ιστολογική του εικόνα παρουσιάζει έντονη ομοιότητα με το κυσταδενολέμφωμα των σιελογόνων αδένων (Warthin's tumor). Για το λόγο αυτό στη διεθνή βιβλιογραφία προτείνεται ο όρος θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς του τύπου Warthin. Παρουσιάζονται δυο περιπτώσεις γυναικών 51 και 67 ετών που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή με κλινική διάγνωση πολυοζώδους βρογχοκήλης. Ιστολογικά, βρέθηκαν καρκινωματώδεις εστίες με μορφολογικά χαρακτηριστικά της ασυνήθους υποποικιλίας από οξύφιλα κύτταρα με λεμφοκυτταρικό στρώμα. Παρουσιάζονται τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα και γίνεται σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Λέξεις κλειδιά: θηλώδες καρκίνωμα από οξύφιλα (Hürthle) κύτταρα - θυρεοειδής- όγκος του Warthin

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δηλώδες καρκίνωμα αποτελεί το συνηθέστερο νεόπλασμα του θυρεοειδούς και αντιπροσωπεύει το 50-60% των καρκινωμάτων που αναπτύσσονται στο θυρεοειδή αδένα. Η διάγνωση του δηλώδους καρκινώματος δεν στηρίζεται αποκλειστικά στη δηλώδη ιστολογική διαμόρφωση, αλλά στα ιδιαίτερα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά όπως οι κενοτοπιώδεις-διαυγείς (υαλοειδόμορφοι) πυρήνες, η παρουσία πυρηνικής εντομής και πυρηνικών ψευδοεγκλείστων, καθώς και τα φαμμώδη σωμάτια του υποστρώματος. Έχουν περιγραφεί αρκετές υποποικιλίες του δηλώδους καρκινώματος^{2,14}, ορισμένες από τις οποίες διατηρούν τα κλασσικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλασματος αλλά διαφέρουν ως προς την αρχιτεκτονική όπως π.χ. του θυλακιδώδους ή συμπαγούς τύπου. Άλλες διαφέρουν ως προς τον κυτταρικό πληθυσμό, όπως π.χ. των τύπων από υψηλά¹⁰ ή κυλινδρικά¹¹, ή οξύφιλα (Hürthle) κύτταρα^{4,6,8}. Ορισμένα δηλώδη καρκινώματα έχουν ασυνήθιστο υπόστρωμα, όπως σκληρυντικό^{13,16}, μυξωματώδες, λιποματώδες^{5,12} ή λεμφοκυτταρικό¹⁷. Η βιολογική συμπεριφορά των περισσότερων υποποικιλιών του δηλώδους καρκινώματος είναι παρόμοια με αυτή της τυπικής μορφής του. Ορισμένες όμως υποποικιλίες όπως του τύπου από υψηλά κυλινδρικά κύτταρα¹¹, του σκληρυντικού^{13,16} ή του τύπου από οξύφιλα κύτταρα εμφανίζουν σύμφωνα με μερικούς συγγραφείς, επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά^{3,10,19}.

Ο συνδυασμός των οξύφιλων κυττάρων και λεμφοκυτταρικών-λεμφοζιδιακών διηθήσεων στο υπόστρωμα του δηλώδους καρκινώματος, που προσδίδει έντονη ιστολογική ομοιότητα με το δηλώδες κυσταδενολέμφωμα των σιελογόνων αδένων (όγκος του Warthin) αποτελεί ιδιαίτερη υποποικιλία που έχει περιγραφεί πρόσφατα^{17,9}.

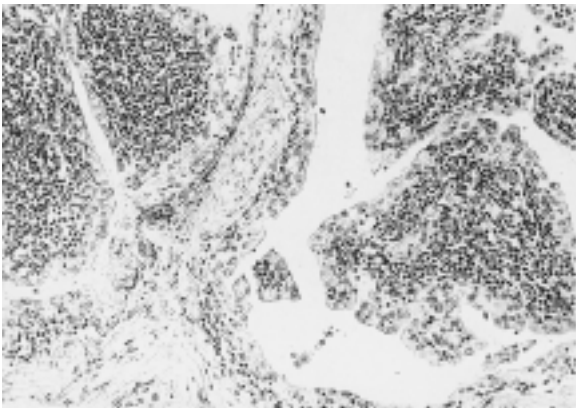
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Η πρώτη περίπτωση αφορά γυναίκα ασθενή (ΒΔ), ηλικίας 51 ετών, που υποβλήθηκε σε ολική θυρεοειδεκτομή με κλινική διάγνωση πολυοζώδους βρογχοκήλης. Στη μακροσκοπική εξέταση, το εγχειρητικό παρασκεύασμα περιελάμβανε το δεξιό λοβό βάρους 52 γραμ. και διαστάσεων 9X6,5X4,5εκ. και τον αριστερό λοβό βάρους 71 γραμ. και συνολικών διαστάσεων 10X7X5,5 εκ. Στις διατομές παρατηρήθηκαν πολλαπλοί κολλοειδείς όζοι μεγίστης δια-

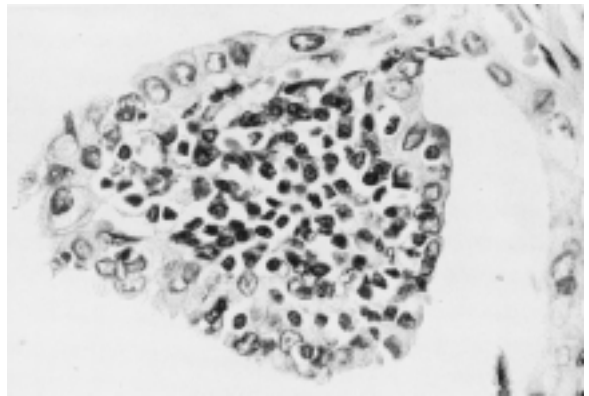
μέτρου από 0,5 εκ έως 2 εκ.. Στο δεξιό λοβό βρέθηκαν δύο λευκωπές εστίες 0,3 εκ και 0,5 εκ., που εντοπιζόνταν σε περιφερική και κεντρική θέση αντίστοιχα. Η περιφερική εστία επεκτείνονταν στον λίγο συνεξαιρεθέντα λιπώδη ιστό.

Η δεύτερη περίπτωση αφορά γυναίκα ασθενή (ΜΑ), ηλικίας 67 ετών, που υποβλήθηκε σε ολική θυρεοειδεκτομή με κλινική διάγνωση πολυοζώδους βρογχοκήλης. Στη μακροσκοπική εξέταση παραλήφθηκαν, τμήμα δεξιού λοβού βάρους 22 γραμ και διαστάσεων 4,3X3X1,2 εκ. και δυο θυρεοειδικά τεμάχια μεγίστης διαμέτρου 2,8 εκ και 2,1 εκ καθώς και ολόκληρος ο αριστερός λοβός βάρους 21 γραμ και διαστάσεων 4,7X4,3X2,3 εκ. Στις διατομές παρατηρήθηκαν πολλαπλοί κολλοειδείς όζοι μεγίστης διαμέτρου από 0,3 εκ έως 2,7 εκ. Σε περιφερική θέση του μεγαλύτερου, από τα συναποσταλέντα με το δεξιό λοβό τεμάχια ιστού, βρέθηκε λευκωπή εστία διαμέτρου 0,4 εκ. Παρόμοια εστία μεγίστης διαμέτρου 0,3 εκ βρέθηκε στον αριστερό λοβό.

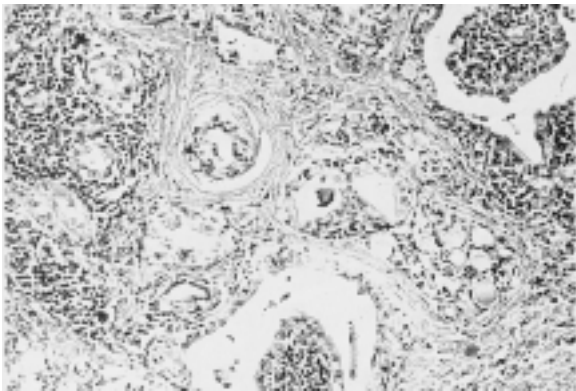
Στην ιστολογική εξέταση, και στις δύο περιπτώσεις, οι μακροσκοπικά περιγραφείσες εστίες είχαν υφή δηλώδους καρκινώματος. Το νεόπλασμα συγκροτούσαν δηλώδεις σχηματισμοί αποτελούμενοι από υψηλά κυλινδρικά ή πολυεδρικά κύτταρα με άφθονο οξύφιλο κοκκιδώδες κυτταρόπλασμα και υαλοειδόμορφους πυρήνες, ορισμένους με αυλάκωση και εστιακή αλληλοκάλυψη (εικ. 1). Το υπόστρωμα των δηλών παρουσίαζε πυκνή διήθηση κυρίως από λεμφοκύτταρα και μερικά από πλασματοκύτταρα (εικ. 2). Τα λεμφοκύτταρα σχημάτιζαν λίγες λεμφοζιδιακές αδροίσεις, ορισμένες με προβάλλοντα βλαστικά κέντρα. Σε λίγες θέσεις τα νεοπλασματικά κύτταρα συγκροτούσαν θυλακιδώδεις σχηματισμούς (εικ. 3). Στο λοιπό θυρεοειδή αδένα παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις πολυοζώδους υπερπλασίας και λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας ανοσολογικής αρχής. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του λεμφοκυτταρικού διηθήματος του υποστρώματος των δηλών έδωσε θετικό αποτέλεσμα για CD45RA (Pan B) και CD20 (L26) στο μεγαλύτερο ποσοστό των λεμφοκυττάρων και σε μικρότερη έκταση θετικό αποτέλεσμα για CD45RO (Pan T) και αρνητικό για CD3. Ο λόγος των κ:λ ελαφρών αλύσεων ήταν ο αναμενόμενος για πλασματοκύτταρα με πολυκλωνικό ανοσοφαινότυπο.



Εικόνα 1. Χαρακτηριστική υφή θηλώδους καρκινώματος από οξύφιλα κύτταρα με λεμφοκυτταρικό στρώμα. (Αιματοξυλίνη-ηωσίνη 40X).



Εικόνα 3. Λεπτομέρεια δηλής. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι οξύφιλα με υαλοειδόμερφους πυρήνες ενώ στο στρώμα διακρίνονται λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση. (Αιματοξυλίνη-ηωσίνη 100X).



Εικόνα 2. Θηλώδες καρκίνωμα και θέσεις θυλακιδώδους διαμόρφωσης. Παρατηρούνται λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στο υπόστρωμα των θηλών και στο στρώμα μεταξύ των θυλακιδωδών σχηματισμών. (Αιματοξυλίνη-ηωσίνη 40X).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το θηλώδες καρκίνωμα από οξύφιλα (Hürthle) κύτταρα με λεμφοκυτταρικό στρώμα ή Warthin-like όγκος του θυρεοειδούς περιγράφηκε πρόσφατα από τους ApeI και συνεργάτες (1995), οι οποίοι μελέτησαν ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά 13 περιπτώσεις της υποποικιλίας αυτής. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από αρχιτεκτονική θηλώδους καρκινώματος που συγκροτείται από κύτταρα με άφθονο οξύφιλο κυτταρόπλασμα. Οι δηλές του υποστρώματος διηθούνται από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με σχηματισμό λεμφοζυδιακών αδροϊσεών.

Η πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση και η

παρουσία των οξύφιλων κυττάρων προσδίδει στους όγκους αυτούς έντονη ομοιότητα με τον όγκο του Warthin των σιελογόνων αδένων και ως εκ τούτου προτάθηκε ο όρος θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς ανάλογο του όγκου Warthin^{1,7,9}.

Στις περιπτώσεις που εξετάσαμε καθώς και στις αναφερόμενες στη σχετική βιβλιογραφία, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του λεμφοκυτταρικού διηθήματος των θηλών του καρκινώματος έδειξε πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα και μικτό πληθυσμό λεμφοκυττάρων (B και T λεμφοκύτταρα). Ορισμένοι συγγραφείς επισημαίνουν την παρουσία του λεμφοκυτταρικού διηθήματος στο γύρω θυρεοειδικό παρέγχυμα εκτός από τους θηλώδεις σχηματισμούς του καρκινώματος^{1,15,17}, χωρίς όμως να διευκρινίζεται το αν πρόκειται για προϋπάρχουσα θυρεοειδίτιδα ή ανοσολογική αντίδραση του θυρεοειδούς στον όγκο. Αναφέρεται ωστόσο η συνύπαρξη λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας με την υποποικιλία του θηλώδους καρκινώματος²⁰, γεγονός που διαπιστώθηκε και στη μία από τις δύο περιπτώσεις μας. Πάντως το λεμφοκυτταρικό διήθημα των θηλών του καρκινώματος και της χρόνιας θυρεοειδίτιδας παρουσιάζει ίδιο ανοσοφαινότυπο¹⁰.

Στην καθημερινή προσέγγιση των αλλοιώσεων του θυρεοειδούς, το θηλώδες καρκίνωμα τύπου Warthin πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την οξύφιλη μετάπλαση που παρατηρείται σε υπερπλαστικούς όζους που συνοδεύουν θυρεοειδίτιδα¹, καθώς και από ένα θηλώδες καρκίνωμα από οξύφιλα (Hürthle) κύτταρα, του

οποίου η βιολογική συμπεριφορά από πολλούς συγγραφείς θεωρείται επιθετικότερη. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται στην πρώτη περίπτωση στα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλασματος και στη δεύτερη μόνο στην έντονη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση του υποστρώματος των θηλών.

Τα επιδημιολογικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά του θηλώδους καρκινώματος τύπου Warthin είναι παρόμοια με αυτά του τυπικού θηλώδους καρκινώματος^{1,9}, αλλά η βιολογική συμπεριφορά του πρώτου θεωρείται λιγότερο επιθετική^{1,21}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma "Warthin-like Tumor" of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 19:810-814, 1995.
2. LiVolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders 1990.
3. Herrera MF, Hay ID, WU PSC, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Begstralh EJ, Grand CS. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma; a variant of papillary with more aggressive behavior. *World J Surg* 16:669-675, 1992.
4. Hill JH, Werkhaven JA, DeMay RM. Hurthle cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 98:338-341, 1988.
5. Akslén LA, Maehle BO. Papillary thyroid carcinoma with lipomatous stroma *Am J Surg Pathol* 21:1256-1257, 1997.
6. Barbuto D, Carcangiu ML, Rosai J. Papillary Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland; a study of 20 cases. *Lab Invest* 62:7A, 1990.
7. Vera-Sempere FJ, Preto M, Camaras A. Warthin-like tumor of the thyroid: a papillary carcinoma with mitochondria-rich cells and abundant lymphoid stroma. *Pathol Res Pract* 194:341-347, 1998.
8. Berho M, Sustv S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 28:47-53, 1997.
9. Vasei M, Kumar PV, Matekhoseini SA, Kadirow M. Papillary Hurthle cell carcinoma (Warthin-like tumor) of the thyroid. *Acta Cytologica* 42:1437-1440, 1998.
10. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Hosoda Y. Papillary carcinoma of the thyroid. Tall-cell variant with extensive lymphocytic infiltration. *Am J Surg Pathol* 20:695-698, 1996.
11. Gaerther Em, Davidson M, Venig BM. The columnar cell variant of the thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 19:940-947, 1995.
12. Vestfrid M.A. Papillary carcinoma of the thyroid gland with lipomatous stroma: report of a peculiar histopathological type of thyroid tumor. *Histopathol* 10:97-100, 1986.
13. Gomez-Morales M, M. Alvaro T, Munoz M, Garcia del Mord R, Aguilar D, Caballero T, Aneiros J. Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid gland: immunohistochemical analysis of the local host immune response. *Histopathol* 18:427-433, 1991.
14. Chan JK. Papillary carcinoma of the thyroid: classical and variants. *Histol Histopathol* 5:241-257, 1990.
15. Foulsham CK, Johnson GS, Snyder GG, Carpenter RJ, Shafi NQ. Immunohistopathology of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor). *Ann Clin Lab Sci* 14:47-63, 1984.
16. Hayashi Y, Sasao T, Takeichi N, Kuma K, Katayana S. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Pathol Jpn* 40:676-682, 1990.
17. Kradin RL, Bhan AK. Tumor infiltrating lymphocytes. *Lab Invest* 69:635-638, 1993.
18. Gonzalez-Campora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E, Sandez F, Galera H. Hurthle cell and mitochondria rich cell tumors: a clinicopathologic study. *Cancer* 57:1154-1163, 1986.
19. Har-El G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. *Cancer* 1986; 57: 1613-1617
20. Matsubagashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, Matsuzuka F, Kakodoh KI, Kuma K, Tamai H: The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrin Metab* 80:3421-3424, 1995.
21. Falda G, Mule A, Zannoni G.F, Vincenzoni G, Ardito G, Capelli A. Fine Needle Aspiration of a Warthin-like thyroid tumor. *Acta Cytologica* 42:998-100, 1998.

Corresponding author

Messini E.

11 Kastorias str.

Haidari Athens 124 61