

Λεμφοεπιθηλιακή (βραγχιακή) κύστη αναπτυσσόμενη εντός θυρεοειδούς αδένος: περιγραφή δυο περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Α. Κόνδη-Παφίτη¹, Α. Κοντογιάννη¹, Β. Σμυρνιώτης², Δ. Βώρος²

Intrathyroid Lymphoepithelial (branchial) cyst. A report of two cases and review of the literature

Agatha Kondi-Pafiti, Katerina-Irene Kontogianni, Vassilios Smyrniotis, Dionysios Voros
Pathology Laboratory and 2nd Surgical Clinic, Areteion University Hospital Athens, Greece

Two rare cases of intrathyroid (branchial) cysts are reported, that developed in two women patients with Hashimoto's thyroiditis and nodular goitre.

Both cysts were grossly evident, were diagnosed as cystic or cold nodule in the U/S and presented the typical morphology of the common cervical lymphoepithelial cysts. Their probable histogenesis is discussed and a review of the literature is made.

Key words: thyroid cyst, lympho-epithelial cyst, branchial cyst.

Παρουσιάζονται δύο σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης βραγχιακών κύστεων εντός θυρεοειδούς αδένος, επί εδάφους ν. Hashimoto και οζώδους βρογχοκήλης, σε γυναίκες ασθενείς ηλικίας 50 και 54 ετών.

Οι κύστεις καλύπτονται από πλακώδες επιθήλιο και περιβάλλονται από λεμφοζιδιακό λεμφικό ιστό. Η μορφολογία τους είναι παρόμοια με τις βραγχιακές κύστεις που τυπικά αναπτύσσονται στην πλάγια τραχηλική χώρα, δίνουν δε εικόνα κυστικού ή ψυχρού όζου κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση του θυρεοειδούς.

Αν και η ιστογένεση αυτών των αλλοιώσεων είναι ασαφής, το πιθανότερο είναι ότι αναπτύσσονται σε έκτοπα εμβρυϊκά υπολείμματα των βραγχιακών θυλάκων, που δίνουν γένεση στον δύμο αδένα.

Λέξεις- κλειδιά: Κύστεις θυρεοειδούς, λεμφοεπιθηλιακές κύστεις, βραγχιακές κύστεις.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι περισσότερες κυστικές αλλοιώσεις του θυρεοειδούς είναι αποτέλεσμα εκφύλισης, σε έδαφος οζώδους υπερπλασίας ή νεοπλασματος.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται σπάνιες περιπτώσεις κύστεων με επιθηλιακή επικάλυψη και μορφολογία συμβατή προς κύστεις βραγχιακού τύπου¹.

Τυπικά, οι λεμφοεπιθηλιακές βραγχιακές κύστεις συνήθως εντοπίζονται στην πλάγια τραχηλική χώρα. Η εμφάνιση βραγχιακών κύστεων στο θυρεοειδή αδένα οφείλεται πιθανότατα σε εμβρυϊκά υπολείμματα κατ' αναλογία προς έκτοπο παραθυρεοειδικό και θυμικό ιστό (και τα δύο βραγχιακής προέλευσης), που αναπτύσσονται ενδοθυρεοειδικά. Οι βραγχιακές κύστεις καλύπτονται κυρίως από πλακώδες και σπανίως από κυλινδρικό (αναπνευστικού τύπου) επιθήλιο, το τοίχωμά τους δε τυπικά περικλείει λεμφικό ιστό, ο οποίος συχνά σχηματίζει λεμφοζίδια.

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί 12 περιστατικά ενδοθυρεοειδικών βραγχιακών κύστεων, οι οποίες αναπτύχθηκαν σε έδαφος ν. Hashimoto, όπως και η μία δική μας περίπτωση. Η ανάπτυξη της εξεργασίας αυτής σε έδαφος βρογχοκήλης αποτελεί την πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σε σύνολο 125 θυρεοειδεκτομών που εξετάστηκαν στο Π.Α. Εργαστήριο την τελευταία 5ετία, μελετήθηκαν δύο περιπτώσεις ενδοθυρεοειδικών λεμφοεπιθηλιακών κύστεων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1^η (Αρ. Πρωτ. 1813/2001)

Γυναίκα ασθενής, 54 ετών, προσήρδη στο νοσοκομείο με κλινική διάγνωση πολυοζώδους τοξικής βρογχοκήλης. Ακολούθησε χειρουργική επέμβαση ολικής θυρεοειδεκτομής και το παρασκεύασμα εστάλη για ιστολογική εξέταση.

Περίπτωση 2^η (Αρ. Πρωτ. 183/2002)

Γυναίκα ασθενής, 50 ετών, προσήλδη στο νοσοκομείο με κλινική διάγνωση οζώδους υπερπλασίας θυρεοειδούς αδένος. Ακολούθησε χειρουργική επέμβαση σχεδόν ολικής θυρεοειδεκτομής και το παρασκεύασμα εστάλη για ιστολογική εξέταση.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Μακροσκοπική περιγραφή-περίπτωση 1^η

Απεστάλη θυρεοειδής αδένας βάρους 15 gr, διαστάσεων 3,5x2x1cm κατά τον αριστερό λοβό και 4x2,5x1cm κατά τον δεξιό λοβό. Οι δύο λοβοί παρουσιάζουν καστανόφαιη χροιά και σύσταση ελαστική, ενώ κατά θέσεις παρουσιάζουν κιτρινόφαιες περιοχές μ.δ. 0.3-0.6 cm ως και κύστη μ.δ. 0,5 cm με λεπτόρευστο περιεχόμενο.

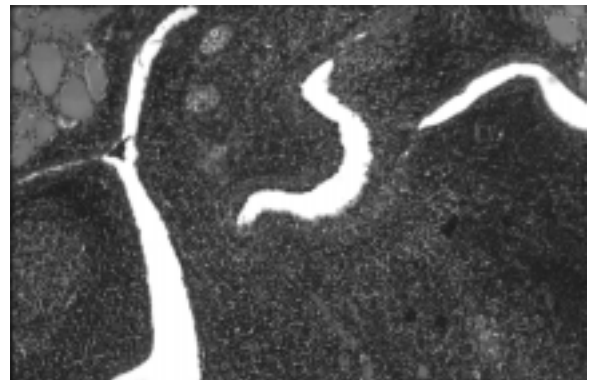
Μακροσκοπική περιγραφή-περίπτωση 2^η

Απεστάλη θυρεοειδής αδένας βάρους 33 gr, διαστάσεων 5x3x2cm κατά τον δεξιό λοβό και 4x2x1cm κατά τον αριστερό λοβό. Παρατηρείται κατά τον αριστερό λοβό κυστικός όζος μ.δ. 1 cm με αιμορραγική διήθηση. Το υπόλοιπο θυρεοειδικό παρέγχυμα έχει όψη ασαφώς οζώδη.

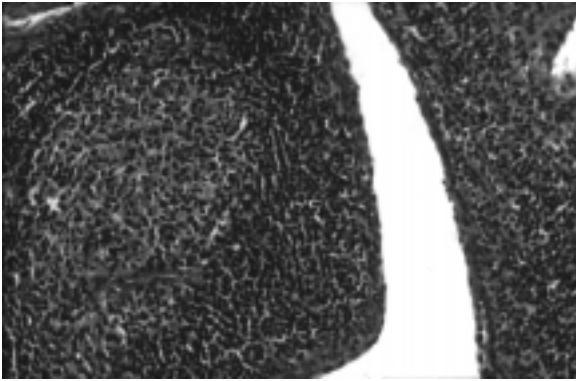
Τα χειρουργικά παρασκευάσματα μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης 5% και υπέστησαν τη συνήδη επεξεργασία. Τομές παραφίνης εκρώσθησαν με Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη. Εγινε ανοσοϊστοχημική μελέτη με αντισώματα αντι-Calcitonin, thyroglobulin, CEA, I.m.w.cytokeratins (Cam 5,2), chromogranin, με μέθοδο στρεπταβιδίνης-βιοτίνης.

Μικροσκοπική περιγραφή

Και στις δύο περιπτώσεις τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των περιγραφέντων κυστικών όζων ήταν παρόμοια (Εικόνες 1, 2). Η εσωτερική επιφάνεια καλύπτονταν κυρίως από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο εστιακά



Εικόνα 1. Περίπτωση 1^η. Σχισιμοειδής κυστικός χώρος θυρεοειδούς με τοίχωμα από λεμφικό ιστό (Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη x 25).



Εικόνα 2. Περίπτωση 2^η. Ιστολογική τομή τοιχώματος βραγχιακής κύστεως. (Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη x 100).

καθίσταται μονόστιβο, αναπνευστικού τύπου. Το τοίχωμα των κύστεων αποτελείται από λεμφικό ιστό, με άφθονα λεμφοζίδια που παρουσιάζουν ευμεγέδη βλαστικά κέντρα (Εικόνες 3, 4).

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έδειξε ως προς το επιθηλιακό στοιχείο των κύστεων δετική αντίδραση για I.m.w.cytokeratins (Cam 5,2) και αρνητική για CEA, thyroglobulin, calcitonin, chromogranin.

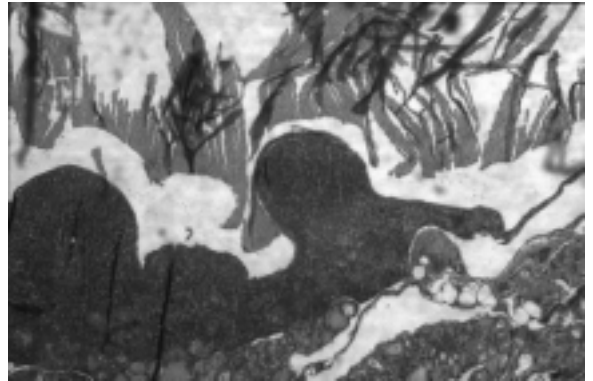
Το υπόλοιπο θυροειδικό παρέγχυμα παρουσίαζε στην πρώτη περίπτωση εκτεταμένες αλλοιώσεις λεμφοκυτταρικής θυροειδίτιδος και στην δεύτερη περίπτωση αλλοιώσεις πολυζώδους βρογχοκήλης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

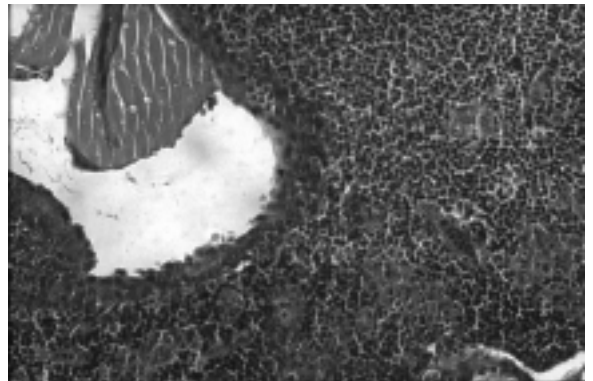
Οι δύο αυτές περιπτώσεις αποτελούν μία ενότητα, η οποία από όσο γνωρίζουμε περιγράφεται σπάνια στη βιβλιογραφία: *λεμφοεπιθηλιακή κύστη εντός θυροειδούς αδένος*. Απαντώνται σε ίδιο ποσοστό σε άνδρες και γυναίκες και κατά την 5^η-6^η δεκαετία¹. Οι δικές μας περιπτώσεις αφορούν γυναίκες ηλικίας 50 και 54 ετών.

Η επεξεργασία των αλλοιώσεων αυτών δέτει δύο ερωτήματα: α) ποιά η φύση των κύστεων αυτών και β) ποια η σχέση τους με ορισμένα νοσήματα του θυροειδούς;

Ιστολογικά, οι κύστεις αυτές είναι παρόμοιες με τις βραγχιακές κύστεις που εντοπίζονται τυπικά κατά την πλάγια τραχηλική χώρα. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι βραγχιακές κύστεις έχουν αναγνωριστεί από τον 18ο αιώνα και έχουν αποδοθεί σε βραγχιακά υπολείμματα².



Εικόνα 3. Περίπτωση 2^η. Ιστολογική τομή τοιχώματος βραγχιακής κύστης (Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη x 250).



Εικόνα 4. Περίπτωση 2^η. Ενδοθυροειδική βραγχιακή κύστη (Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη x 25).

Σε ελάχιστες εργασίες αναφέρεται ενδοθυροειδική ανάπτυξη λεμφοεπιθηλικών κύστεων²⁻⁴.

Οι κύστεις επαλείφονται κυρίως από πλακώδες επιθήλιο ή και από αναπνευστικού τύπου κυλινδρικό επιθήλιο⁵⁻⁷ και το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία και με τα δικά μας ευρήματα. Τα τοιχώματα των κύστεων αποτελούνται από λεμφικό ιστό με λεμφοζίδια, ενώ έχει περιγραφεί και ανάπτυξη ινώδους κάψας.

Στις περιπτώσεις μας και οι δύο λοβοί του θυροειδούς ήταν διαθέσιμοι για ιστολογική εξέταση. Και στις δύο περιπτώσεις οι κύστεις ανευρέθησαν στον ένα λοβό (δεξιά). Σε τρεις εργασίες αναφέρεται αμφοτερόπλευρη εντόπιση⁸.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τυπικές βραγχιακές κύστεις της πλάγιας τραχηλικής χώρας προέρχονται κυρίως από τη 2^η βραγχιακή σχισμή⁹. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι κύ-

στεις με παρόμοια μορφολογία είναι δυνατόν να προέρχονται από τις βραγχιακές σχισμές άλλων επιπέδων και ότι τα υπολείμματα του εσχατο-βραγχιακού σωματίου (*ultimobranchial body*) δεν είναι η μόνη πηγή αυτών των αλλοιώσεων. Η βραγχιακή προέλευση δεν εξηγεί εξ' ολοκλήρου τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτών των κύστεων^{7,9}.

Ας σημειωθεί η κλινική παρατήρηση ότι οι κύστες αυτές μπορούν να αυξηθούν σε μέγεθος και να γίνουν αντιληπτές μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ή της στοματικής κοιλότητας, σε όλα δε τα περιγραφόμενα περιστατικά συνδέονται με θυρεοειδίτιδες⁶.

Από τις δικές μας περιπτώσεις η μία από τις κύστες ανευρέθηκε επί εδάφους χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας, σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά στοιχεία^{2,8}. Αυτό πιθανόν υποδηλώνει ότι η συσχέτιση δεν είναι τυχαία και υπάρχει μία αυτοάνοση διαδικασία με παθογενετική σημασία, η οποία όμως δεν εξηγεί πλήρως το φαινόμενο.

Πλακώδης μεταπλασία του θυρεοειδούς και συμπαγείς φωλέες κυττάρων (*Solid Cell Nests*) με υπερπλαστικές αλλοιώσεις έχουν παρατηρηθεί στα πλαίσια αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας^{10,11}. Είναι δε πιθανόν αυτή η μεταπλαστική αλλοίωση να οδηγεί στο σχηματισμό επιθηλιακών κύστεων, επενδυομένων από πλακώδες επιθήλιο.

Μικρές λεμφοεπιθηλιακές κύστες έχουν περιγραφεί και στην στοματική κοιλότητα, που προέρχονται πιθανά από τοπικά εμβρυολογικά βραγχιακά υπολείμματα¹². Η καταβολή του θυρεοειδούς εμβρυολογικά κατά την βάση της γλώσσας ίσως να εξηγεί την ανάπτυξη των ενδοθυρεοειδικών βραγχιακών κύστεων¹².

Παρόμοιες κύστες έχουν περιγραφεί και στο πάγκρεας¹³. Οι συγγραφείς αυτής της περιπτώσεως, αναφέρουν την ομοιότητα των κύστεων αυτών με τις βραγχιακές κύστες και υποδέχονται ότι οι κύστες αυτές αποτελούν έκτοπα βραγχιακά υπολείμματα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις κύστες του θυρεογλωσσικού πόρου, οι οποίες είναι δυνατόν να αναπτυχθούν ενδοθυρεοειδικά, μικροσκοπικά όμως διαφέρουν από τις παραπάνω κύστες. Στο τοίχωμα των κύστεων αυτών περικλείεται συχνά θυρεοειδικός ιστός αλλά καλώς σχηματισμένα λεμφοζίδια με βλαστικά κέντρα όπως αυτά των βραγχιακών κύστεων δεν παρατηρούνται.

Υπολείμματα του δύμου αδένου έχουν αναφερθεί στο θυρεοειδή¹⁴⁻¹⁶ συχνά σε παιδιά και πιθανόν αποτελούν υπολείμματα του 3^{ου} βραγχιακού θυλάκου. Τυπική εικόνα σωματίων Hassall's που συχνά χαρακτηρίζουν αυτές τις αλλοιώσεις, δεν βρέθηκαν στο υλικό μας.

Συμπερασματικά, περιγράφουμε δύο περιπτώσεις λεμφοεπιθηλιακών κύστεων στο θυρεοειδή αδένου, εκ των οποίων μία επί εδάφους χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας.

Οι κύστες αυτές εμφανίζουν όμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά με τις τυπικές βραγχιακές κύστες του τραχήλου. Η προέλευση των κύστεων αυτών δεν είναι γνωστή, αλλά η πλακώδης μεταπλασία δευτεροπαθώς σε χρόνια ερεθισμό και εμβρυϊκά υπολείμματα του εσχατο-βραγχιακού σωματίου, είναι δυνατόν να συμμετέχουν στο σχηματισμό τους.

Υπάρχει πάντα σχεδόν συσχέτιση με τη χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα.

Περαιτέρω μελέτη των ανοσολογικών χαρακτηριστικών των συστατικών του θυρεοειδούς που προέρχονται από τις βραγχιακές σχισμές, είναι δυνατόν να διασαφηνίσουν τη συσχέτιση μεταξύ λεμφοεπιθηλιακών κύστεων και χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Apel R, Sylvia L, Chalvardjian A, Livolsi V. Intrathyroidal lymphoepithelial cysts of probable branchial origin. *Hum Pathol* 25:1238-1242, 1994.
2. Louis DN, Vickery AL, Jr Rosai et al. Multiple branchial cleft-like cysts in Hashimoto's thyroiditis. *Am J Pathol* 13:45-49, 1989.
3. Lim-Tio SW, Judson R, Busmanis I et al. An intra-thyroidal branchial cyst: A case report. *Aust N Z Surg* 62:826-828, 1992.
4. Carney JA. Thyroid cysts. *Am J Surg Pathol* 13:1072-1074, 1989.
5. Batsakis JG. Cysts, sinuses and "Coeles." In: Batsakis JG, ed. *Tumors of the head and neck*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins p. 514-20, 1979.
6. Bhaskar SN, Bernier JL. Histogenesis of branchial cysts: a report of 468 cases. *Am J Pathol* 35:407-23, 1959.
7. Maran AGD, Buchanan DR. Branchial cysts, sinuses and fistulae. *Clin Otol* 3:77-92, 1978.
8. Delabie J, De Wolf-Poeters C, Cappelle L et al. Branchial cleft-cysts of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 14:1165-1167, 1990.
9. Wilson DB. Embryonic development of the head and neck. Part 2. The branchial region.

- Head Neck Surg 2:59-66, 1979.
10. Dube VE, Joyce GT. Extreme squamous metaplasia in Hashimoto's thyroiditis. *Cancer* 27:434-437, 1971.
 11. Vollenweider I, Hedinger C. Solid cell nests (SCN) in Hashimoto's thyroiditis. *Virchows Arch Pathol* 412:357-363, 1988.
 12. Guinta J, Cataldo E. Lymphoepithelial cysts of the oral mucosa. *Oral Surg* 35:77-84, 1973.
 13. Truong LD, Rangaeng S, Jordan PH. Lymphoepithelial cysts of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 11:899-903, 1987.
 14. Elliot I, Gupta M, Hostetter A et al. Immunologic studies in two patients with persistent lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis and low radioactive iodine uptake. *Am J Med* 77:347-54, 1984.
 15. LiVolsi VA, Merino MJ. Squamous cells in the human thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 11:899-903, 1987.
 16. Yamaoka Y. Solid cell nest (SCN) of the human thyroid gland. *Acta Pathol Jpn* 23:493-506, 1973.

Dr. A. Kondi-Pafiti, Pathology Laboratory, Areteion University Hospital, 76 V. Sophias St., 115 28 Athens, Greece

Dr. A. Κόνδη-Παφίτη: Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Β. Σοφίας 76, Αθήνα, Τ.Κ. 11528, Τηλ-fax.: 010 7286150.