

BOLNA CERVICALNA LIMFADENOPATIJA: PRVA KLINIČKA MANIFESTACIJA KARCINOMA ŠTITNJAJE

*Amra JAKUBOVIĆ - ČIČKUŠIĆ¹, Alma TOROMANOVIĆ²,
Jasminka MUSTEDANAGIĆ-MUJANOVIĆ³*

¹Odjeljenje za Nuklearnu medicinu Klinike za radiologiju, Univerzitetski klinički centar, Tuzla, Bosna i Hercegovina
²Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar, Tuzla, Bosna i Hercegovina
³Zavod za patologiju Poliklinike za laboratorijsku dijagnostiku, Univerzitetski klinički centar, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Amra Jakubović-Čičkušić
Odjeljenje za Nuklearnu medicinu
Klinike za radiologiju
Trnovac bb
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
e-mail: suadamra@yahoo.com

Primljeno: 7. 3. 2008.

Prihvaćeno: 31. 7. 2008.

Pedijatrija danas 2008;4(2):161-167

Uvod Uvećani limfni čvorovi su najčešće nodozne promjene koje se mogu naći na vratu u dječijoj dobi. Uzroci njihovog nastanka su mnogobrojni. Tu spadaju upale krajnika i ždrijela uzrokovane bakterijama i virusima, Hodgkin-ova bolest, međutim, uvećani limfni čvorovi mogu biti i prva manifestacija karcinoma štitnjače.

Prikaz bolesnika Prikazana je pacijentica u dobi od 11 godina koja je upućena na ultrazvučni pregled vrata zbog bolnih i uvećanih limfnih čvorova. Ultrazvučnim pregledom osim povećanih regionalnih limfnih čvorova nađena su i dva čvora u desnom režnju štitnjače. Citološki je nakon učinjene punkcije čvorova u štitnjači i povećanih limfnih čvorova potvrđena sumnja na karcinom s metastazama. Indiciran je operativni zahvat, odnosno totalna tireoidektomija sa disekcijom limfnih čvorova vrata. Patohistološki nalaz je potvrdio invazivni papilarni karcinom štitnjače. Dijagnostički scintigram cijelog tijela učinjen šest sedmica nakon operativnog zahvata, kao i kontrolni nakon godinu dana pokazao je nakupljanje radiojoda u području ostatnog tkiva štitnjače zbog čega su aplicirane dvije radiojodne terapije (131-I) u ukupnoj dozi od 7,4 GBq. Kontrolni dijagnostički scintigram učinjen nakon dvije i po godine kao i niske vrijednosti tireoglobulina pod endogenom stimulacijom potvrdili su remisiju bolesti u periodu od pet godina nakon operativnog zahvata.

Zaključak Uvećani limfni čvorovi na vratu u djece su često etiološki problem koji zahtijevaju detaljnu kliničku obradu. Značajno mjesto u dijagnostici pripada ultrazvučnom pregledu i punkciji tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka, jer mogu doprinijeti pravovremenom postavljanju konačne dijagnoze.

Ključne riječi: Cervikalna limfadenopatija ■ Papilarni karcinom štitnjače

Uvod

Uvećani limfni čvorovi na vratu najčešće su nodozne promjene prisutne u dječijoj dobi (1). Definiraju se kao uvećanje jednog ili više limfnih čvorova, a nastaje kao rezultat povećane produkcije limfocita i retikuloendotelijalnih stanica ili infiltracijom stanicama koje se inače ne nalaze u limfnom čvoru (2). Uzroci nastanka uvećanih limfnih čvorova na vratu su mnogobrojni. Najčešći uzroci u dječijoj dobi su upalni procesi koji se javljaju kao posljedica virusne ili bakterijske infekcije (3, 4). Međutim i maligne bolesti kao i karcinomi štitnjače mogu se početno manifestirati sa uvećanim limfnim čvorovima vrata (3, 5, 6).

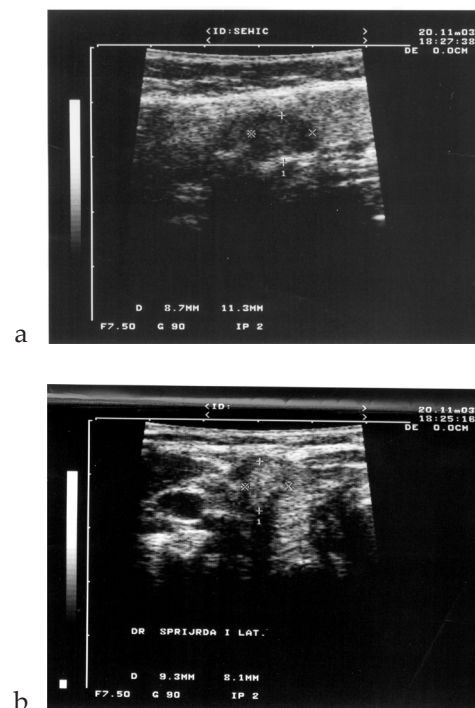
Karcinomi štitnjače su rijetka bolest u dječijoj dobi. Čine od 1 do 1,5% svih malignoma koji se javljaju u pedijatrijskoj populaciji (7). Većinom obolijevaju djevojčice, naročito u pubertetu, što se pripisuje uticaju spolnih hormona, iako sam mehanizam nastanka još uvijek nije razjašnjen (7). Najučestaliji među njima je papilarni karcinom koji čini 57-70% svih karcinoma štitnjače (7, 8). U djece i adolescenata sa papilarnim karcinomom štitnjače povećana je vjerovatnoća prisustva multicentrične bolesti, kao i metastatske diseminacije karcinoma u regionalne limfne čvorove i udaljena tkiva kod postavljanja dijagnoze (9, 10). Bezbolne, metastatske cervikalne mase su prisutne u 35-83% oboljelih od karcinoma štitnjače (7, 8).

Ovo je prikaz najmlađeg pacijenta u našem centru oboljelog od papilarnog karcinoma štitnjače. S obzirom na to da je karcinom štitnjače rijetko oboljenje u dječijoj dobi, a povećani limfni čvorovi predstavljaju veliki klinički problem stav o optimalnom dijagnostičkom i terapijskom protokolu ostaje još uvijek kontraverzan.

Prikaz slučaja

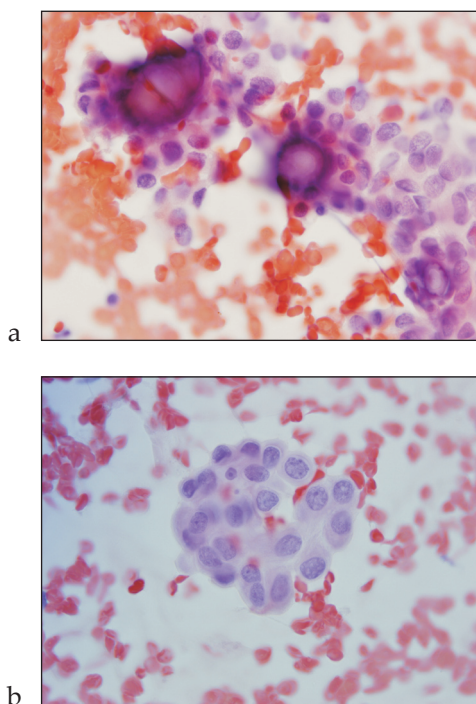
Jedanaestogodišnja djevojčica upućena je na pregled u Infektivnu kliniku zbog bolnog

otoka na desnoj strani vrata. Mjesec dana ranije imala je povišenu temperaturu i bolove u grlu. Anamnestički nisu dobijeni podaci o prisustvu bolesti štitnjače u porodici kao ni o učinjenim rendgenskim pretragama u ranom djetinjstvu. Nalazi biohemijskih, hematoloških i seroloških pretraga bili su u granicama referentnih vrijednosti. Pri pregledu: tjelesna masa 55 kg (>97. percentila), tjelesna visina 162 cm (>97. percentila), indeks tjelesne mase 20,9 (75.-97. percentila), nađeni su povećani limfni čvorovi u gornjoj polovini vrata desno uz prednji rub sternokleidomastoidnog mišića, od kojih je najveći imao promjer oko 1,5 cm. Čvorovi su bili tvrdi, pokretni u odnosu na podlogu, bolni na površnu palpaciju. U štitnjači palpacijom nisu nađene nodozne tvorbe. Razvoj sekundarnih spolnih oznaka odgovarao je IV stadiju po Tanneru.



Slika 1 Čvor u gornjem polu desnog režnja. a-uzdužni presjek. a-poprečni presjek

Figure 1 Nodule in the superior portion of right lobe. a-Longitudinal section. b-Transverse section



Slika 2 Citološki nalaz (a) čvora u štitnjači - resice sa centralnim psamoznim tjelašcima, jedra epitelnih stanica diskretnih malih jedaraca, jasnih jedarnih usjeka (Papa 100X) i (b) limfnog čvora na vratu - grupa tumorskih epitelnih stanica tipičnih jedarnih karakteristika papilarnog karcinoma (Papa 100X)

Figure 2 Cytology finding (a) thyroid nodule - papillae with centrally located psammoma bodies, nuclei epithelial cells with discrete small nucleoli and clear nuclear grooves (Papa 100X) and (b) lymph node of the neck - group of tumor epithelial cells with typical nuclear characteristics of papillary carcinoma (Papa 100X)

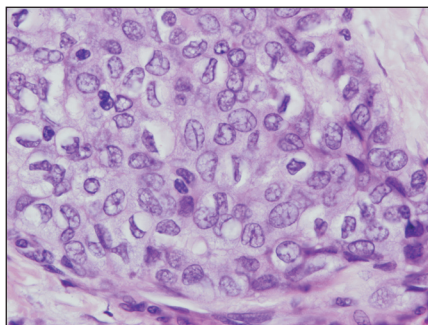
Ultrazvučnim pregledom prednje vratne regije prikazali su se obostrano brojni povećani limfni čvorovi različitog oblika i veličine, hipoehogenog odjeka sa mikrokalcifikacijama, od kojih najveći dimenzija 13×21 mm. U desnom režnju štitnjače ultrazvučno su nađena dva čvora. Jedan je bio smješten u gornjem polu (Slika 1 a i b), a prikazao se kao hipoehogeni, nehomogeni, solidni nodus sa dosta mrvičastih calcifikata nepravilnog oblika veličine 8×7×8 mm. Drugi čvor, smješten u srednjoj trećini de-

snog režnja imao je dimenzije 18×14×14 mm i po ultrazvučnim karakteristikama odgovarao je izoehogenom, nehomogenom solidnom nodusu nepravilnog oblika i nejasno ograničenom prema okolini sa calcifikatima.

Lijevi režanj štitnjače ultrazvučno je prikazan uredne ehostrukture. Zbog prisustva čvorova u desnom režnju štitnjače urađena je scintigrafija, gdje su se prikazala oba režnja štitnjače sa nehomogenom distribucijom radionuklida naročito u području gornjeg pola desnog režnja, ali bez jasnog prikaza čvorova. Određeni su hormoni štitnjače, TSH i antitijela na tireoglobulin (TgAt). Vrijednosti hormona su bile u granicama referentnih vrijednosti (T₄ = 109 nmol/l, TSH = 2,24 mIU/l), a TgAt povišena (TgAt = 349 IU/ml). Na osnovu ultrazvučnog nalaza indicirana je punkcija tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka, nakon čega se postavi citološka dijagnoza papilarnog karcinoma sa metastazama u cervikalne limfne čvorove (Slika 2 a i b).

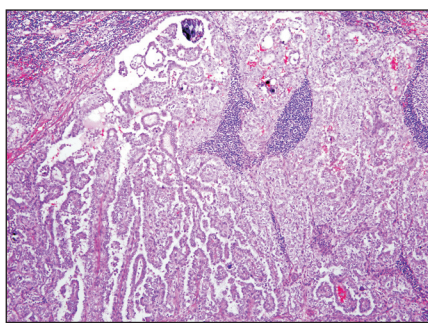
Uradi se totalna tireoidektomija i funkcionalna disekcija desne strane vrata. Lijeve paratireoidne žlijezde su ostavljene u ležištu, dok su dvije desne implantirane u sternokleidomastoide mišić. Definitivni patohistološki nalaz odgovarao je invazivnom papilarnom karcinomu dominantno solidnog načina rasta sa mikroskopskom infiltracijom kapsule i perinodalnog tkiva, te brojnim calcifikatima, uz prisustvo tumora i na resekcionim rubovima u desnom režnju (Slika 3) kao i brojnim pojedinačnim fokusima karcinomskog tkiva veličine od 1,5 do 3 mm u lijevom režnju štitnjače. Patohistološkom analizom disektata desne strane vrata nađene su metastaze (Slika 4).

Postoperativno kao komplikacija se javlja trajni hipoparatireoidizam. Dijagnostički scintigram cijelog tijela urađen šest sedmica nakon operacije ukaže na značajno nakupljanje radiojoda u ostacima desnog režnja i u piramidnom lobusu iako su vrijednosti Tg bile nemjerljive (Tg = 0,0 ng/ml) pod endogenom stimulacijom (Slika 5).



Slika 3 Isječak iz desnog režnja. Solidna grupa epitelnih tumorskih stanica longitudinalno usječenih jedara izgleda »zrna kafe« (HE 100x)

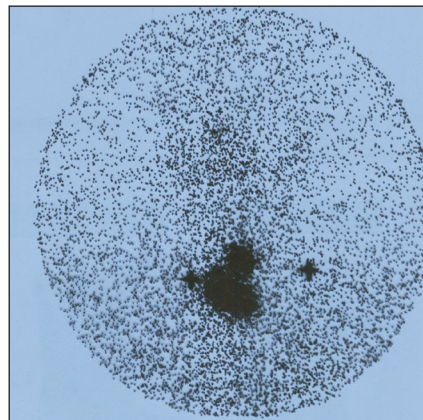
Figure 3 Section from the right lobe. Solid group of epithelial tumor cells with longitudinally grooved nuclei of "coffee bean" appearance (HE 100x)



Slika 4 Metastatski depozit u limfnom čvoru

Figure 4 Metastatic deposit in lymph node

Zbog pozitivnog dijagnostičkog scintigrama i povećane 24 satne radiojodne fiksacije (1,1%) aplicirana je terapija radioaktivnog joda (^{131}I) u dozi 3,7 gigabekerela (GBq). Nakon aplikacije radiojoda postepeno je uključena substitucionna terapija tiroksinom. Na tiroksin supresivnoj terapiji vrijednosti tireoglobulina su se održavale ispod 5 ng/ml uz uredan hormonalni nalaz. Godinu dana nakon operativnog zahvata uradi se kontrolna scintigrafija cijelog tijela. Dijagnostički scintigram je bio pozitivan bez obzira na niske vrijednosti Tg (Tg = 0,44 ng/ml) pod endogenom stimulacijom (TSH = 100 mIU/l). Uočeno je značajno nakupljanje u ležištu štitnjače više sa lijeve strane, nakon čega se odlučilo za ponovnu aplikaciju radiojoda (^{131}I) u dozi od 3,7GBq.



Slika 5 Scintigrafija cijelog tijela sa radiojodom. Pojačano nakupljanje radiojoda u ostacima desnog režnja i u piramidalom lobusu

Figure 5 Total-body radioactive iodine scan. Foci of radioiodine uptake in the rest of right thyroid lobe and pyramidal lobe.

Uredan kontrolni dijagnostički scintigram urađen dvije i po godine od operativnog zahvata kao i niske vrijednosti tireoglobulina pod endogenom stimulacijom određivane jedanput godišnje (0,3-1,6 ng/ml) potvrdili su kompletnu remisiju bolesti u petogodišnjem periodu poslije operativnog zahvata.

Diskusija

Uvećani limfni čvorovi na vratu često su oboljenje u djece, a uzroci njihovog uvećanja su mnogobrojni (1, 4, 12). Najčešći uzrok u dječijoj dobi su upalni procesi koji se javljaju kao posljedica virusne ili bakterijske infekcije (1, 3, 4). Međutim, uvećani limfni čvorovi na vratu mogu biti i prva manifestacija karcinoma štitnjače (5, 6), što je potvrdila i naša studija. U djece su čest dijagnostički problem koji može zvesti ljekare, a dijagnostičke procedure odvesti u krivom smjeru.

Kod prikazane pacijentice anamnestički podaci o infekciji gornjih disajnih puteva mjesec dana prije pojave čvorova na vratu, kao i palpatorni nalaz bolnih, tvrdih i pokretnih nodusa ukazivali su na postojanje in-

flamatorne bolesti zbog čega je predložena detaljna hematološka i serološka dijagnostička obrada. Ovakav dijagnostički pristup predlažu i drugi autori (4, 14). Ovaj prikaz slučaja je pokazao da laboratorijske pretrage iako dobre u rješavanju uvećanih limfnih čvorova virusne ili bakterijske etiologije nisu od pomoći u rješavanju metastatskih promijenjenih limfnih čvorova. Ujedno, dugotrajno čekanje nalaza seroloških proba i drugih testova može biti razlogom kašnjenja u dijagnozi. Osim toga, u ovakvom slučaju ukazuje na važnost ultrazvučnog pregleda vrata u dijagnostici bolne cervikalne limfadenopatije, jer se na osnovu njega posumnjalo na primarni tumor štitnjače sa metastazama u limfne čvorove vrata, što je kasnije potvrdila ne samo citološka punkcija nego i konačni patohistološki nalaz. Incidencija karcinoma štitnjače u slučaju nodozno izmijenjene štitnjače je mnogo veća kod djece nego kod odraslih. Ultrazvučni pregled je metoda koja daje brz uvid u morfologiju štitnjače kao i ostalih struktura na vratu. Većina autora smatra da se na osnovu ultrazvučnog pregleda ne mogu sa sigurnošću razlikovati benigne od malignih lezija, ali da veliki značaj imaju ultrazvučne karakteristike koje uključuju oblik, ehostrukturu, postojanje kapsule, pravilnost rubova kapsule i prisustvo kalcifikata (15, 16, 17). Većina autora smatra da hipoehogeni solidni čvorovi, neravnih kontura nejasno ograničeni prema okolini uz prisustvo mikrokalcifikata ukazuju na malignom

štitnjače što je potvrđeno i u našem prikazu (15, 16, 17).

U literaturi postoji mali broj studija koje opisuju ulogu punkcije štitnjače i limfnih žlijezda tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka u djece. Prikaz našeg slučaja je pokazao da je punkcija tankom iglom pouzdana, tačna i sigurna metoda u evaluaciji uvećanih limfnih čvorova vrata u djece sa čime se slažu i drugi autori (18, 19, 20).

S obzirom na to da je klinička prezentacija uvećanih limfnih čvorova vrata bez obzira na uzrok slična, smatramo da bi u dijagnostici ove patologije u djece ultrazvučni pregled trebalo rutinski koristiti. Bolne palpabilne cervikalne čvorove treba ozbiljno shvatiti, jer bolnost može biti i posljedica brzog rasta tumorskih stanica i njihovog pritiska na kapsulu čvora (12).

Terapijski pristup u ovoj studiji uključuje totalnu tireoidektomiju sa regionalnom disekcijom vrata kao inicijalni tretman. Razlozi ovakvog radikalnog terapijskog pristupa u djece su visoki procenat multifokalne bolesti i ranog metastaziranja u regionalne limfne čvorove (21, 22, 23). Ujedno, ovakav način povećava učinkovitost radiojodne terapije što znatno reducira rekurentnu tumorsku bolest (22). U budućnosti su potrebne multicentarske studije radi procjene prognoze u odraslih osoba sa istorijom karcinoma štitnjače u dječijoj dobi kako bi se bolje razjasnio uticaj inicijalne terapije u ovoj patologiji.

Literatura

1. Leung AK, Robson WL. Cervical lymphadenopathy in children. *Canadian Journal of Pediatrics*. 1991;3:10-7.
2. Chesney PJ. Cervical lymphadenopathy. *Pediatrics in Review*. 1994; 15:276-84.
3. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. *Pediatrics in Review*. 2000;21:399-404.
4. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care*. 2004; 18(1):3-7.
5. La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery*. 1998; 104:1149-56.

6. Alessandri AJ, Goddard KJ, Blair GK, Fryer CJ, Schultz KR. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:41-6.
7. Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N, Dcruz AK, Nadkarni MS, Pai PS, Mistry RC. Pediatric thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2005;92(2):130-3.
8. Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, Trejster E, Harasymczuk J, Rolski M, Breborowicz J. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(1):84-92.
9. Kuhel WI, Ward RF. Thyroid cancer in children. *Lancet.* 1995;346(8977):719-20.
10. Ringel MD, Levine MA. Current therapy for childhood thyroid cancer: optimal surgery and the legacy of king Pyrrhus. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:4-6.
11. Skinner MA, Wells SA. Medullary carcinoma of the thyroid gland and MEN 2 syndromes. *Semin Pediatr Surg.* 1997;6(3):130-40.
12. Larsson LO, Bentzon MW, Berg K, Mellander R, Skoogh BE, Stranegoerd IL. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatrica.* 1994;83:1092-4.
13. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatric Clinics of North America.* 2000;49:1009-25.
14. Leung AK, Pinto-Rojas A. Infectious mononucleosis. *Consultant.* 2000;40:134-6.
15. Niedziela M, Korman E. Thyroid carcinoma in a fourteen-year-old boy with Graves disease. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(4):290-1.
16. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am.* 1992;30(5):941-54.
17. Drozd V, Polyanskaya O, Ostapenko V, Biko I, Reiners C. Systematic ultrasound screening as a significant tool for early detection of thyroid carcinoma in Belarus. *Journal of Pediatric Endocrinology and metabolism.* 2002;15: 979-84.
18. Buchino JJ, Jones VF. Fine needle aspiration in the evaluation of children with lymphadenopathy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 1994;148:1327-30.
19. Lugo-Vicente H, Ortiz VN, Irizarry H, Camps JI, Pagan V. Pediatric thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg.* 1998;33(8):1302-5.
20. Van der Schoot L, Aronson DC, Behrendt H, Bras J. The role of fine-needle aspiration cytology in children with persistent or suspicious lymphadenopathy. *J Pediatr Surg.* 2001;36(1):7-11.
21. Bingol-Kologlu M, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10:347-52.
22. Haveman JW, van Tol KM, Rouwe CW, Piers DA, Plukker JTM. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:15-20.
23. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med.* 1997;38:669-75.

Summary

PAINFULL CERVICAL LYMPHADENOPATHY AS THE FIRST CLINICAL MANIFESTATION OF THYROID CARCINOMA

*Amra JAKUBOVIĆ-ČIČKUŠIĆ¹, Alma TOROMANOVIĆ²,
Jasminka MUSTEDANAGIĆ-MUJANOVIĆ³*

¹Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, University Clinical Centre Tuzla, Bosnia and Herzegovina, ²Department of Paediatrics, University Clinical Centre Tuzla, Bosnia and Herzegovina, ³Department of Pathology, Polyclinic for Laboratory Diagnostics, University Clinics Centre Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Introduction An enlarged lymph node is the most common neck mass in children. The usual causes of enlargement are infections such as bacterial and viral adenitis, pharyngitis, an infectious diseases and Hodgkin disease. However, sometimes enlarged lymph nodes can be found in thyroid carcinoma as the first manifestation of the disease.

Case report Here we report on 11- year old girl with painful cervical lymphadenopathy. An ultrasound and cytological examination followed by fine-needle aspiration cytology from the thyroid gland revealed a papillary carcinoma. A total thyroidectomy with lymph nodes dissection was performed. The postoperative diagnosis confirmed thyroid carcinoma metastaticum in the lymph nodes. With a view to implementing the further diagnostic and therapeutic protocol a whole body scintigraphy was performed and it revealed a radioiodine collection in the area of the remaining thyroid tissue. As a result radioiodine therapy i.e. 100 mCi (370 MBq) was administered. Substitution therapy was administered. A year later the whole body scan showed a focus of increased uptake in the neck indicating that there was a need to repeat radioiodine therapy. This time a dose of 100 mCi was administered (total dose of radioiodine ablation amounts to 200 mCi). Since the surgery was performed five years ago there have not been any signs of local recurrence or metastasis.

Conclusion Enlarged lymph nodes are a serious clinical problem. Therefore, lymphadenopathy regardless of its occurrence demands detailed clinical testing. Priority should be given in this pathology diagnostics to ultrasound examination in combination with fine-needle aspiration cytology, which can reveal the cause of the disease in good time and reliably.

Key words: Cervical lymphadenopathy ■ Papillary carcinoma of thyroid gland

Received: 7 March 2008

Accepted: 31 July 2008