

**OKULTNI PAPILARNI KARCINOM ŠTITNE ŽLIJEZDE
S NEOBIČNIM NEUROLOŠKIM SIMPTOMIMA**

**OCCULT PAPILLARY THYROID CARCINOMA
WITH UNUSUAL NEUROLOGIC MANIFESTATION**

JASNA TALAN-HRANILOVIĆ, MAJDA VUČIĆ, HRVOJE HEĆIMOVIĆ,
VESNA VARGEK-SOLTER, MILJENKO KALOUSEK, VIDA DEMARIN*

Deskriptori: Tumori štitne žlijezde – patologija; Papilarni karcinom – sekundarni, patologija;
Tumori mozga – sekundarni, patologija

Sažetak. Prikazan je bolesnik sa sve jačim spoznajnim teškoćama i epileptičkim napadajima Jacksonova tipa uz CT prikaz nedefiniranih brojnih lezija kore velikog mozga. Obdukcija nakon smrti pokazala je brojne metastaze velikog mozga uz primarni okultni karcinom štitne žlijezde. Nađena je pojedinačna metastaza lijevog bubrega i limfni rasap u plućima. Primarni okultni papilarni karcinom štitne žlijezde s brojnim metastazama velikog mozga i prezentiranim neurološkim simptomima još nije prikazan u literaturi.

Descriptors: Thyroid neoplasms – pathology; Carcinoma, papillary – secondary, pathology;
Brain neoplasms – secondary, pathology

Summary. We present a patient who had progressive cognitive decline and Jackson epileptic seizures and CT scan of nonspecific multiple cortical lesions. Post mortem examination revealed multiple cortical metastases of the brain and primary occult papillary carcinoma of the thyroid gland. Solitary metastases of the left kidney and pulmonary lymphangitic spread were also present. Multiple cortical metastases of the brain from primary occult papillary carcinoma of the thyroid gland with such neurological symptoms have not been reported previously.

Liječ Vjesn 2003;125:68–70

Prikazan je 62-godišnji muškarac s kliničkom simptomatologijom epileptičkih napadaja Jacksonova tipa, progresivnim gubitkom spoznajnih funkcija i općom slabošću. Prikaz kompjutorizirane tomografije (CT) pokazao je brojne lezije kore velikog mozga povećane gustoće koje su diferencijalnodijagnostički suspektne na mogući angiomi ili parazitarne lezije. Bolesnikovi neurološki simptomi napredovali su tijekom 17 mjeseci nakon čega je bolesnik umro. Obdukcijski nalaz pokazao je okultni mikroskopski papilarni karcinom štitne žlijezde s brojnim metastazama velikog mozga, metastazom lijevog bubrega i plućnim limfnim rasapom.

Prikaz bolesnika

Šezdesetdvogodišnji muškarac hospitaliziran je u Kliničkom zavodu za neurologiju zbog progresivnoga gubitka spoznajnih funkcija i opće slabosti. Bolesnik je bio dobra zdravlja sve do operacije ciste donje čeljusti i dijagnosticiranja policistične bolesti bubrega te kronične renalne insuficijencije. Poslije mjesec dana primljen je u lokalnu bolnicu zbog epileptičkih napadaja Jacksonova tipa u području desnih udova. CT prikaz bio je normalan, nakon drugog epileptičkog napadaja mjesec dana poslije, ponovno je primljen u istu bolnicu. Ponovljeni CT prikaz mozga bio je uredan kao i elektroencefalogram (EEG). Na antiepileptičkoj terapiji bolesnik je neko vrijeme bio bez epileptičkih napadaja, ali su postajali učestaliji sve dok nije imao 5–6 napadaja na dan, nakon čega je primljen u Kliničku bolnicu »Sestre milosrdnice«. Neurološki pregled pokazao je reduciranu mišićnu snagu, nemogućnost hodanja uz slabost desne ruke i obih nogu. Miotatski refleksi bili su normalni, a patološki refleksi nisu nađeni. Govor je bio usporen i dizartričan uz prisutnu dezorijentaciju. Nativne i postkontrastne CT snim-

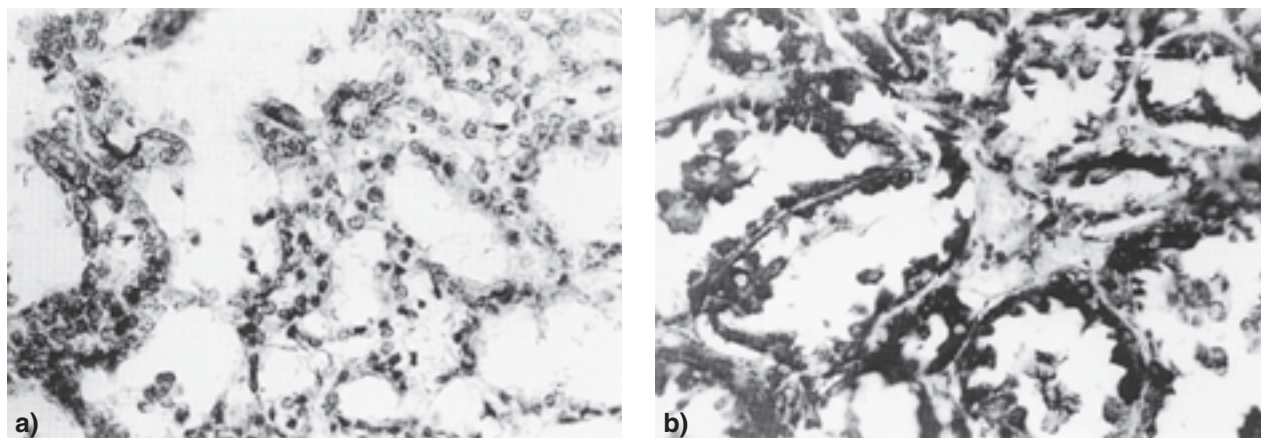
ke pokazale su brojne zone crvolika izgleda, povećane gustoće slične žilnim strukturama. Promjene su bile lokalizirane u području kore obih hemisfera velikog mozga. Pretraga likvorske tekućine (CSF) pokazala je intratekalnu sintezu IgG s neprijemljenom žilno-moždanom barijerom. Kraniogram i torakalni radiološki prikaz bili su uredni. EEG je bio disritmičan s paroksizmalnim tendencijama. Dopplerov ultrazvučni prikaz izvanakranijalnih i unutarkranijalnih vratnih krvnih žila bio je uredan. Serološke pretrage na toksoplazmozu, boreliozu, ehinokoku, cisticerkozu, fasciolu hepatiku, trihinelozu, toksokariozu, amebijazu, lišmaniozu i psitakozu bili su negativni, kao i SLE-test, anti HIV i TB-test. Bolesnik je liječen kortikosteroidima, antikoagulantnom i antiedematoznom terapijom. Tijekom 6 tjedana boravka u bolnici spoznajne funkcije progresivno su slabjele uz razvoj demencije. Bolesnik je imao desnostranu parezu uz paralizu desne šake. Stanje svijesti također se pogoršavalo uz povremene epileptičke napadaje Jacksonova tipa na svim okrajinama. Bolesnik je umro 17 mjeseci nakon pojave prvih neuroloških simptoma.

Tijekom obdukcije makroskopskim pregledom utvrđena je lagano povećana štitna žlijezda i tumor lijevog bubrega žute boje koji je odavao dojam primarnog tumora. Tek rutinskim histološkim rezovima nađeno je mikroskopsko žarište papi-

* Klinički zavod »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Jasna Talan-Hranilović, dr. med.; mr. sc. Majda Vučić, dr. med.; dr. sc. Hrvoje Hećimović, dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Varghek-Solter, dr. med.; prof. dr. sc. Miljenko Kalousek, dr. med.; prof. dr. sc. Vida Demarin, dr. med.)

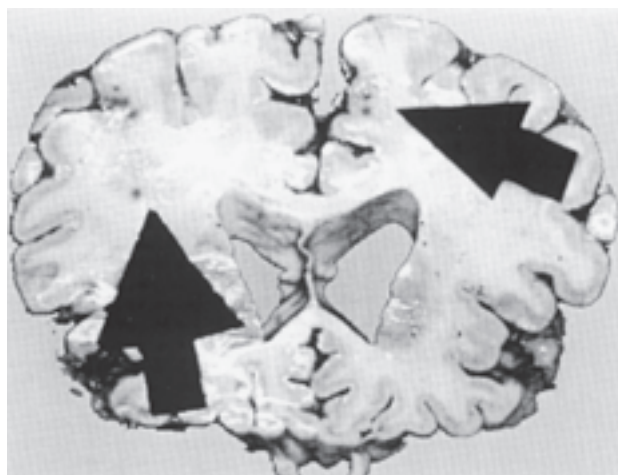
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. J. Talan-Hranilović, Klinički zavod »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Primljeno 7. studenoga 2002., prihvaćeno 21. siječnja 2003.

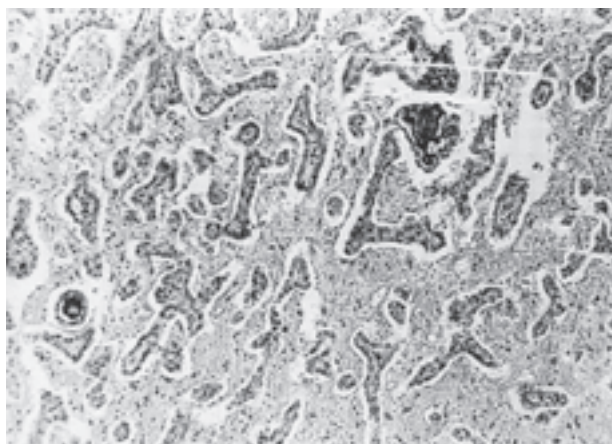


Slika 1. a) Primarni papilarni karcinom štitne žlijezde s mliječnostaklastim izgledom jezgara (hemalaun-eozin, $\times 400$); b) Imunohistokemijsko bojenje na tireoglobulin s pozitivnom reakcijom u citoplazmi tumorskih stanica ($\times 400$)

Figure 1. a) Primary papillary carcinoma of the thyroid gland, note the ground glass phenomenon (hematoxylin and eosin, $\times 400$); b) Immunostaining for thyroglobulin shows strong positivity in tumor cells ($\times 400$)



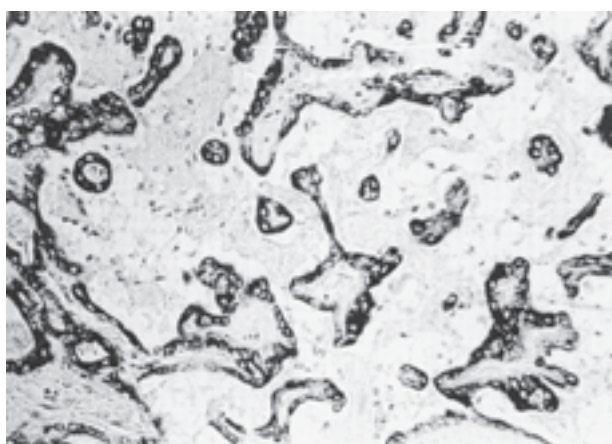
Slika 2. Brojne metastaze parijetalne regije velikog mozga (strelica)
Figure 2. Multiple brain metastases in parietal region of the brain (arrows)



Slika 3. Resičaste tumorske strukture u mozgovini sa psamomskim tjelešcima (hemalaun-eozin, $\times 400$)

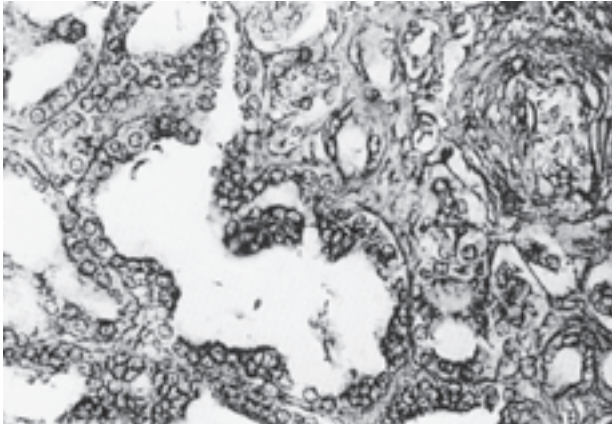
Figure 3. Metastatic papillary structures in the brain containing psammoma bodies (hematoxylin and eosin, $\times 400$)

larnog karcinoma s razgrananim resicama u središtu kojih je vezivnožilna srž a koje su obložene atipičnim kubičnim epitelnim stanicama koje sadržavaju jezgrene nabore, mliječno-staklaste jezgre i psamomska tjelešca (slika 1a, 1b). Sekcijom mozga nađene su brojne dobro ograničene promjene u području kore velikog mozga (ukupno osam promjena) promjera od 0,5 cm do 4 cm u području čeonog, parijetalnog i sljepoočnog režnja obostrano (slika 2). Mikroskopski nalaz pokazao je dobro ograničene unutarparenhimalne metastaze resičastih struktura s vezivnožilnom srži i atipičnim kubičnim epitelnim stanicama na površini resica uz prisutnost psamomskih tjelešaca (slika 3). Imunohistokemijska bojenja na tireoglobulinsko protutijelo prikazala su izrazito pozitivnu reakciju u tumorskim stanicama (slika 4). Makroskopskim pregledom bubrezi su povećani i sadržavaju brojne ciste promjera do 15 cm, a ispunjeni su smeđim tekućim sadržajem. Na prerezu lijevog bubrega nađena je nekrotična masa promjera 9 cm, histološki je predstavljala papilarni karcinom s pozitivnom imunohistokemijskom reakcijom na tireoglobulinsko protutijelo u tumorskim stanicama, što je potvrdilo dijagnozu metastaze papilarnog karcinoma štitne žlijezde (slika 5). Mikroskopskim pregledom rezova pluća uočeni su prošireni limfatični prostori unutar kojih su resice vezivnožilne srži obložene atipičnim epitelnim sta-



Slika 4. Imunohistokemijsko bojenje na tireoglobulin s pozitivnom reakcijom u citoplazmi tumorskih stanica u mozgovini ($\times 100$)

Figure 4. Immunohistochemical staining for thyroglobulin antigen shows positivity in metastatic tumor cells in the brain ($\times 100$)



Slika 5. Papilarni karcinom u lijevom bubregu s pozitivnom imunohistokemijskom reakcijom na tireoglobulin ($\times 100$)

Figure 5. Papillary carcinoma in the left kidney shows positivity for thyroglobulin antigen immunohistochemical staining ($\times 100$)

nicama. Imunohistokemijsko bojenje daje pozitivnu reakciju na tireoglobulinsko protutijelo u tumorskim stanicama štitne žlijezde, bubrega, mozga i pluća, što je razriješilo diferencijaciju između primarnoga papilarnog karcinoma štitne žlijezde i karcinoma bubrega. Histološki pregled promjena štitne žlijezde, mozga, bubrega i pluća proveden je nakon fiksacije tkiva u 10%-tnom puferiranom formalinu, rutinski je obrađen i uklopljen u parafin. Parafinski rezovi su rezani na $5 \mu\text{m}$ i bojeni hematoksilinom i eozinom. Imunohistokemijska analiza provedena je monoklonskim tireoglobulinskim protutijelom (Dako, kataloški broj M 781) u razrjeđenju 1:100 ručnim bojenjem na prerezima štitne žlijezde, mozga, bubrega i pluća koristeći se fosfataza-protuakalnom fosfataznom metodom.

Rasprava

Papilarni karcinom štitne žlijezde najčešći je tip dobro diferenciranog zloćudnog tumora s dobrom prognozom i niskom učestalošću udaljenih metastaza.^{1,2} Nakon razvoja metastaza na udaljenim mjestima prognoza papilarnog karcinoma štitne žlijezde značajno se pogoršava.³ Moždane metastaze papilarnog karcinoma štitne žlijezde vrlo su rijetke s učestalošću od 1 do 5% u objavljenim literaturnim podacima.⁴ Papilarni karcinom s moždanim metastazama obično se prezentira sve težim neurološkim simptomima i izrazito agresivnim kliničkim simp-

tomima.^{4,5} Prognoza bolesnika s moždanim metastazama loša je, s niskim preživljenjem, u nekim retrospektivnim studijama 1–19 mjeseci nakon postavljene dijagnoze metastaza nastupila je smrt.^{6,7}

U okultnoga papilarnog karcinoma štitne žlijezde koji se definira kao tumor manji od 15 mm u promjeru udaljene su metastaze iznimno rijetke.⁸ Ovaj prikazani slučaj okultnoga papilarnog karcinoma štitne žlijezde s brojnim metastazama treći je objavljeni slučaj. Prvi slučaj objavili su 1989. Fend i suradnici s plućnim limfnim rasapom.⁹ Drugi slučaj objavili su Hefer i suradnici 1996, a metastaze su bile prisutne u vratnim limfnim čvorovima, kostima i mozgu.¹⁰ Neobična klinička prezentacija (Jacksonova epilepsija, spoznajni gubitak), kao i CT prikaz brojnih promjena u području kore velikog mozga bio je sumnjiv na krvnožilne ili parazitske promjene. Obdukcijски je nalaz dokazao kao i mikroskopski te imunohistokemijski nalaz pozitivnog tireoglobulina da se radi o diseminiranim metastazama okultnoga papilarnog karcinoma štitne žlijezde. Prikazani slučaj okultnoga papilarnog karcinoma štitne žlijezde s brojnim metastazama kao uzrokom smrti bolesnika treći je opisan slučaj prema kompjutorskim literaturnim pretraživanjima.

LITERATURA

1. Maruyama M, Kobayashi S, Shingu K i sur. Solitary brain metastasis from papillary thyroid carcinoma in a patient with depression: report of a case. *Surg Today* 2000;30:827–30.
2. Cha ST, Jarrahy R, Mathiesen RA, Suh R, Shahinian HK. Cerebellopontine angle metastases from papillary carcinoma of the thyroid: case report and literature review. *Surg Neurol* 2000;54:320–6.
3. Lin CK, Lieu AS, Howng SL. Hemorrhagic cerebellar metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15:234–8.
4. Isoda H, Takahashi M, Arai T i sur. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. *Neuroradiology* 1997;39:198–202.
5. Altamari-Romero RA, Montenegro FL, Michaluart Junior P, De Carlucci Jr, Medina-Santos LR, Ferraz AR. Brain metastases from papillary thyroid carcinoma: a case report and review of literature. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1997;52:263–6.
6. Jyothirmayi R, Edison J, Nayer PP, Nair MK, Rajan B. Case report: brain metastases from papillary carcinoma thyroid. *Br J Radiol* 1995;68:767–9.
7. Ikekubo K, Hino M, Ito H i sur. Seven case of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Kaku Ignaku* 1997;37:349–57.
8. Hyiyiannakis P, Jefferies S, Harmer CL. Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 1996;8:327–39.
9. Fend F, Gruber U, Fritzsche H, Rothmund J, Breitfellner G, Mikuz G. Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary lymphangitic spread diagnose by lung biopsy. *Klin Wochenschr* 1989;67:687–90.
10. Hefer T, Joachims HZ, Hashmonai M, Ben-Arieh Y, Brown J. Highly aggressive behaviour of occult papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 1996;109:1109–12.