Филоненко Татьяна Григорьевна [1], Федотов Василий Владимирович [2], Дхиллон Джастин Джасмитович [2]

[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского", Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к. м. н.
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского", Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (Симферополь)
Эл. почта: tanya_fil@mail.ru

Принципы дифференциальной диагностики аутоиммунного тиреоидита с первичными неходжкинскими лимфомами щитовидной железы на примере клинического случая

Аннотация. В статье приведены ключевые аспекты современной дифференциальной диагностики аутоиммунного тиреоидита и первичной лимфомы щитовидной железы на примере клинического случая. Несмотря на патогенетическую связь этих заболеваний, о чем говорит статистика, алгоритмы дифференциальной диагностики этих состояний остаются недостаточно разработанными. При этом, в связи с многочисленными сходствами клинической и лабораторно-инструментальной картин, ключевая роль в диагностике принадлежит патоморфологическому анализу. Однако на практике даже микроскопическая картина крайне редко имеет типичную структуру и отличается широким полиморфизмом, что затрудняет постановку диагноза. При изучении клинического случая гистологическое исследование также не позволило исключить лимфому в виду отсутствия четкой визуализации герминативных центров. Заключительный диагноз был произведен с помощью иммуногистохимического исследования с использованием специфичных маркеров.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, аутоиммунный тиреоидит, иммуногистохимия, клинический случай

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – тиреоидит Хашимото – это хроническое органоспецифическое заболевание аутоиммунного генеза, обусловленное наличием генетического дефекта в системе иммунобиологического надзора и сопровождающееся инфильтрацией ткани щитовидной железы (ЩЖ) лимфоидными клетками. Данное заболевание встречается примерно у 3-4 % населения, при этом на каждые 10-30 взрослых женщин приходится один случай заболевания. В то же время, сведения об истинной частоте хирургических вмешательствах по поводу АИТ достаточно разноречивы, поскольку в значительной степени зависят от качества дооперационной диагностики. Однако очевидно то, что частота встречаемости АИТ повсеместно и неуклонно растет[1]. Важность компетентности дифференциальной диагностики АИТ остается актуальной. Так, этот диагноз нередко ошибочно заключают при первичной лимфоме (ПЛ) щитовидной железы (ЩЖ). Данная опухоль представляет собой разновидность неходжкинских лимфом (НЛ) – злокачественных опухолей, поражающих лимфатическую систему и составляющие около 80% от общего количества лимфом [2].

О ПЛ ЩЖ принято говорить в тех случаях, когда первичный очаг злокачественного процесса локализуется в ЩЖ. Эта патология встречается относительно редко и по данным ряда авторов [3,4] составляет всего от 1 до 5%

от всех онкологических болезней ЩЖ, на сегодняшний день заболевание остается мало изученным. Ведутся дискуссии об индуцирующей роли АИТ в возникновении ПЛЩЖ. При этом имеются сведения о том, что длительная антигенная стимуляция тироцитов увеличивают вероятность возникновения ПЛ ЩЖ у больных АИТ приблизительно в 40 раз выше, чем у людей без этой патологии. Так, Thieblemont обнаружил в анамнезе АИТ у 11 больных ПЛ ЩЖ в группе из 26 исследуемы пациентов [3,5].

Также известно, что лимфоплазмоцитарная инфильтрация может развиваться как ответная реакция при повреждающем действии опухолевых клеток на тироциты, что способствует поступлению в кровоток большого количества гормонов, в частности, тиреоглобулина, а также образованию антител к нему и, кроме того, микросомальной фракции тироцитов. Это свидетельствует о том, что при вмешательствах на щитовидной железе по поводу АИТ необходимо исключать наличие лимфомы. При этом злокачественная трансформация лимфомы на фоне хронического тиреоидита в среднем занимает от 20 до 30 лет [6,7].

Таким образом, дифференциальная диагностика ПЛ ЩЖ и АИТ крайне важна и, одновременно с этим сложна, поскольку на ранних стадия ПЛ ЩЖ зачастую ошибочно рассматриваются как АИТ. Подобная диагностическая ошибка недопустима, так как лимфомы характеризуются быстрым ростом и требуют незамедлительного лечения. При этом инструментальные (например, ультразвуковая диагностика и сцинтиграфия) и лабораторные методы исследования АИТ противоречивы и несут лишь незначительную диагностическую ценность. Например, определение циркулирующих антител к тиреоидной пероксидазе - ведущий метод диагностики АИТ - дает позитивную реакцию в 60 % случаев, не являясь при этом специфичным в случаях сосуществования АИТ и ПЛ ЩЖ [8]. Именно поэтому предпочтение все чаще отдается тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитоморфологическим и гистологическим исследованием биоптата. Как и при АИТ, в случае ПЛ ЩЖ гистологическое исследование позволяет выявить инфильтрат из лимфоидных клеток [9]. Обычно на темном фоне густой лимфоплазмоцитарной инфильтрации определяются крупные светлые оксифильные клетки Ашкенази в виде пластов или одиночных клеток. Следует отметить, что наличие клеток Ашкенази является признаком хронического АИТ. Нередко эти клетки имеют уродливые гигантские ядра, при этом различная величина клеток и полиморфизм ядер может создавать ошибочное представление об опухолевом росте [10]. Дополнительные трудности в дифференциальной диагностике возникают при локальном варианте лимфоидной инфильтрации, что вызывает вопрос о том, являются наблюдаемые изменения очаговой формой АИТ или представляют собой реакцию на опухолевые антигены, при этом возможно и сочетанное наличие АИТ и ПЛ ЩЖ. Цитологическая дифференциальная диагностика АИТ сводится не только к обнаружению клеток Ашкенази, но и характерных лимфоидных фолликулов с выраженными герментативными центрами[11].

О. К. Хмельницкий уверен, что цитологически отличить АИТ от начальных стадий лимфом практически невозможно. Поэтому одно из ведущих значений в современной дифференциальной диагностике АИТ с ПЛ ЩЖ принадлежит иммуногистохимическому исследованию.

Основные задачи, решаемые иммуногистохимическим методом, сводятся, главным образом, к установлению линейной принадлежности клеток (В или Т). Кроме того, большое диагностическое значение имеет обнаружение тканевого эквивалента измененных злокачественных клеток. [12].

Приведем основные алгоритмы дифференциальной диагностики АИТ и ПЛ ЩЖ на примере нашего клинического случая.

Больная Г., 77 лет, с диагнозом хронический АИТ в анамнезе поступила с жалобами на чувство нехватки воздуха и удушье, обнаружена деформация шеи вследствие быстрого увеличения ЩЖ в течение двух месяцев. Была проведена экспресс-биопсия с последующей тиреоидэктомией.

Макроскопически левая доля бугристая, плотно-эластичная, размером 13*7*5,5 см. Перешеек составлял 10х2х1,5 см, бугристый. Правая доля бугристая, плотно-эластичная, размером 13,5х5.5х4.5 см. На разрезе ткань серо-желтого цвета, дольчатая.

При микроскопическом исследовании обнаружены обширные поля лимфоидной ткани, а также единичные фолликулы ЩЖ. Выражена гиперплазия клеток Ашкенази и очаги фиброза с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

Следует отметить отсутствие четкой визуализации лимфатических фолликулов с выраженными герментативными центрами. Поэтому для проведения дальнейшей диагностики использовался иммуногистохимический анализ по следующей панели маркеров: CD3, CD20, CD138, CK19, Kappa Lambda. Для установления линейной принадлежности лимфоидных клеток мы использовали CD3 и CD20, декорирующие Т и В популяции лимфоцитов соответственно.

Позитивные реакции по обоим маркерам свидетельствовали о смешанном фенотипе клеток, причем межфолликулярный лимфоидный инфильтрат состоял преимущественно из Т-клеток (CD3+,CD20-), в тоже время В-лимфоциты занимали фолликулы (CD20+,CD20-). Смешанный фенотип лимфоидной инфильтрации имеет благоприятное прогностическое значение и практически исключает НЛ ШЖ для которых, в подавляющем большинстве случаев, характерна моноклональность из В- клеток.

Для подтверждения диагноза АИТ мы использовали CD138, позитивная реакция подтвердила наличие плазматических клеток.

На следующем этапе исследования был использован CK19. Позитивная реакция на CK19 исключает деструкцию фолликулярного эпителия ЩЖ, которая характерна для ПНЛ ЩЖ.

В качестве заключительного этапа иммуноморфологической дифференциальной диагностики было проведено исследование каппа и лямбда легких цепей иммуноглобулинов. Соотношение каппа – цепей к лямбда составило приблизительно 1:1, что свидетельствует об отсутствии рестрикции легких цепей иммуноглобулинов.

Таким образом, совокупность достоверных критериев иммуногистохимического анализа, а именно: смешанный фенотип лимфоидной популяции, присутствие плазматических клеток, отсутствие лимфоэпителиальных повреждений и отсутствие рестрикции легких цепей иммуноглобулинов позволила исключить первичную неходжкинскую лимфому щитовидной железы у больной с аутоиммунным тиреоидитом.

Заключение: Аутоиммунный тиреоидит – очень распространенное и зачастую хроническое заболевание щитовидной железы, которым страдает 3-4% процента населения. Длительная антигенная стимуляция при хроническом тиреоидите может привести к развитию первичной неходжкинской лимфомы щитовидной железы – редкому лимфопролиферативному заболеванию, характеризующемуся быстрым ростом и высокой злокачественностью. Дифференциальная диагностика между аутоиммунным тиреоидитом и первичной лимфомой щитовидной железы очень сложна и требует хорошего уровня подготовки патоморфолога, а из-за

выраженного полиморфизма микроскопической картины диагноз практически невозможно поставить без иммуноморфологических методов анализа.

Ссылки на источники

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. – СПб: Питер,2006. – С. 109-110.
2. Калинин А. П. Первичная лимфосаркома щитовидной железы вопросы онкологии / А. П. Калинин, А. Р. Златкина, А. К. Голенков, Т. С. Камынина // Вопросы онкологии. – 1988, №3. – С. 269, 276.
3. Рябченко Е. В. Аспекты диагностики пациентов с диагнозом "Злокачественная неходжкинская лимфома " на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Кубанский научный медицинский вестник . – 2012, №130. – С. 139 .
4. Селиванова Л. С. Первичная экстранодальная лимфома маргинальной зоны щитовидной железы / Л. С. Селиванова, Д. С Абрамов, Т. М. Бирг, А. С. Тертычный // Архив патологии. – 2014, №4. – С. 53-56.
5. Moshynska O. V. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma / O. V. Moshynska, A. Saxena // J. Clin. Pathol. – 2008, №61. – P. 438.
6. Рябченко Е. В. Неходжкинская лимфома щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Рябченко, В. Н. Чернов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013, Т.2, №6. – С. 254-256.
7. Сотникова О. П. Особенности клиники и лечения первичных неходжкинских лимфом щитовидной железы / О. П. Сотникова, Е. В. Поддубская Е, А. М. Ковригина, И. В. Поддубная // Опухоли головы и шеи. – 2011, Т.3, №41. – С. 6.
8. Nordyke R. A. The superiority of antimicrosomal over antithyrogobulin antibodies for detecting Hashimotoís thyroiditis / R. A. Nordyke, F. I. Gilbert , L. A. Miyamoto, K. A. Fleury // Arch Int Med. – 1993, №153. – P. 862-865.
9. Amani H. K. Histopathologic and immunohistochemical features of Hashimoto thyroiditis // Indian J Pathol Microbiol. – 2011, №54. – P. 464
10. Иванова О. И. Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите / О. И. Иванова, С. В. Логинов Логвинов , Т. В. Соломатина // Сибирский онкологический журнал. – 2006, Т.2, №18. – С. 73.
11. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. – СПб: СОТИС, 2002. – С. 288 .
12. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – Казань:Титул, 2004. – С. 246.