

KLINIČKI ZNAČAJ EKTOPIČNOG TKIVA ŠTITASTE ŽLEZDE U NADBUBREGU

AUTORI

Matija Buzejić¹, Božidar Odalović^{1,2}, Goran Zorić¹, Branislav Rovčanin¹, Nikola Slijepčević^{1,3}, Katarina Taušanović^{1,3}, Milan Jovanović¹, Duška Vučen¹, Boban Stepanović¹, Nevena Kalezić^{1,3}, Anka Tošković¹, Ivan Paunović^{1,3}, Vladan Živaljević^{1,3}

¹ Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički Centar Srbije, Srbija

² Medicinski fakultet Priština- Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

KORESPONDENT

Matija Buzejić

Klinički Centar Srbije
Beograd

matijabuzejic@gmail.com

SAŽETAK

Ektopično tkivo štitaste žlezde ispod dijafragme je redak histopatološki nalaz, a posebnu retkost predstavlja tiroidno tkivo u nadbubrežnoj žlezdi. Tiroidno tkivo može biti locirano bilo gde duž puta migracije tireoglosnog kanala, u većini slučajeva je njegova lokalizacija u vratu. Do sada je u literaturi objavljeno 15 prikaza slučajeva pacijenata koji su imali ektopično tkivo štitaste žlezde u nadbubregu, od toga 14 kod osoba ženskog pola a jedan pacijent bio je muškog pola. Pregledom literature otkrili smo da se ektopično tkivo štitaste žlezde u nadbubrežnoj žlezdi uvek manifestuje kao cistična lezija kako na magnetnoj rezonanci ili kompjuterizovanoj tomografiji tako i makroskopski i mikroskopski na patohistološkom nalazu. Kod nalaza ektopičnog tkiva štitaste žlezde najvažnije je isključiti metastaze primarnog karcinoma štitaste žlezde.

Ključne reči: ektopično tkivo štitaste žlezde, nadbubrežna žlezda

ENGLISH

INCIDENCE OF ECTOPIC THYROID TISSUE IN THE ADRENAL GLAND

Matija Buzejić¹, Božidar Odalović^{1,2}, Goran Zorić¹, Branislav Rovčanin¹, Nikola Slijepčević^{1,3}, Katarina Taušanović^{1,3}, Milan Jovanović¹, Duška Vučen¹, Boban Stepanović¹, Nevena Kalezić^{1,3}, Anka Tošković¹, Ivan Paunović^{1,3}, Vladan Živaljević^{1,3}

¹ Center for Endocrine Surgery, Clinical Center of Serbia

² School of Medicine Pristina- Kosovska Mitrovica, Serbia

³ School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Ectopic thyroid tissue is a rare pathological finding bellow the diaphragm and extremely rare finding is ectopic thyroid tissue in the adrenal gland. Thyroid tissue can be located anywhere along the way of embryological migration pathway of thyroglossal duct. In most cases of ectopic thyroid tissue, it is located in the neck. Pathohistologically ectopic thyroid tissue in all cases was formed of follicular cells that expressed TTF-1, Thyroglobulin, PAX8, and cytokeratin 7, and there was lack expression of calretinin. In the literature we found 15 such cases. Women are much more affected than men (14:1), and it usually presents in the fifth decade (mean age 49). In all cases it was composed of normal follicular cells, and C cells were not found. Review of the literature reveals that adrenal ectopic thyroid tissue is almost always cystic, and has distinctive pathologic features. The most important thing is that ectopic thyroid tissue must be distinguished from metastatic deposits from thyroid gland carcinoma.

Keywords: Ectopic thyroid tissue; adrenal gland; thyroid; incidentaloma

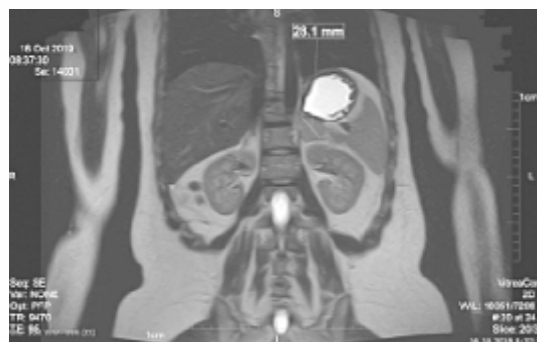
UVOD

Ektopično tkivo štitaste žlezde u vratu može da nastane u toku embriogeneze prilikom spuštanja duktusa tireoglosusa od poda usne duplje do konačne lokalizacije štitaste žlezde na vratu. U velikom broju slučajeva osobe koje imaju ektopično tkivo štitaste žlezde u vratu su asimptomatski nosioci, kada simptomi nastanu uglavnom su vezani za veličinu promene ili daju simptomatologiju kompresije okolnih tkiva i organa (1). Celokupna patologija koja se vezuje za štitastu žlezdu može potencijalno nastati i u ektopičnom tiroidnom tkivu. Jasna incidencija ektopičnog tkiva štitaste žlezde nije poznata upravo zbog neprepoznatih, često asimptomatskih slučajeva. Obzirom na dobro poznavanje embriogeneze i putanju nastanka štitaste žlezde jako je teško objasniti kako i zašto se ektopično tkivo štitaste žlezde može naći u toraksu, duodenumu, žučnoj kesi, pankreasu, ovarijumima ili u nadbubregu (2-7). Pravi raritet predstavlja ektopično tkivo štitaste žlezde u nadbubrežnoj žlezdi i do sada je objavljeno 15 ovakvih slučajeva (8-19).

DIJAGNOZA

Tumorske promene nadbubrežne žlezde se često otkrivaju slučajno prilikom imidžing procedura koje se sprovode zbog oboljenja ili dijagnoza koje nemaju veze sa nadbubrežnom žlezdom. Tako otkrivene tumorske promene nadbubrega, kada ne postoji jasna klinička slika hormonskog ekscesa, se nazivaju incidentalomima. Učestalost incidentaloma na kompjuterskoj tomografiji (CT) se procenjuje na 0,4-4,4%, a u autopsijskim serijama incidencija je 8,7% (20). Kod 15 pacijenata opisanih u literaturi sa ektopičnim tkivom štitaste žlezde u nadbubregu tumor je otkriven kao incidentalan nalaz nekom od vizuelizacionih metoda. Bilo kompjuterska tomografija (CT) bilo magnetna rezonanca (MRI) kod ovih pacijenata načinjeni su radi dijagnostike i evaluacije bilo zbog drugih-pridruženih oboljenja bilo zbog nespecifičnih tegoba u vidu lumbalnih bolova. Nakon potvrde tumorske promene nadbubrežne žlezde (CT-om ili MR-om), dalja evaluacija pacijenata zahteva endokrinološko ispitivanje u pravcu funkcionalnog testiranja. Funkcionalno testiranje predstavlja u prvom aktu ispitivanje bazalnih vrednosti hormona nadbubrežne žlezde, a potom se sprovode ciljani stimulacijski odnosno supresivni testovi kada za to postoji indikacija (21.). Do sada, literaturno, ektopično tkivo štitaste žlezde predstavlja promenu kod koje nema ekscesa u hormonskom lučenju nadbubrega. Kod 3 pacijenata je opisan hiperaldosteronizam, ali samo izmenjeno tkivo nadbubrega bilo je locirano van ektopičnog tkiva štitaste žlezde te se može reći da se radi o konkomitantnom hiperpladosteronizmu i ektopičnom tkivu štitaste žlezde u nadbubregu. Jasan je stav da pacijenti sa incidentalomom većim od 4 cm treba da budu operisani, dok se manji od 4 cm ukoliko su hormonski neaktivni prate na redovnim godišnjim kontrolama a indikacija za operaciju je uvećanje veličine tumorske promene (21.). U Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije operisana je pacijentkinja stara 29 godina sa incidentalomom promera 29 mm. Ovim je pokazano da sama veličina nije uvek indikacija za operativno lečenje, već to može biti i uzrast pacijenta (22.) (Slika 1). Pacijentkinja je prethodno pregledana od strane endokrinologa zbog iregularnog menstrualnog ciklusa. Nakon hormonske evaluacije koja je pokazala uredne hormone (polni hormoni, hormoni nadbubrežne žlezde, tiroidni status) urađen je ultrazvučni pregled male karlice i abdomena

na kome je uočena promena na nadbubrežnoj žlezdi. Zbog promene viđene ultrazvukom učinjena je magnetna rezonanca koja je potvrdila tumorsku promenu levog nadbubrega promera 29 mm.



Slika 1. MRI na kome se prezentuje ektopično tkivo štitaste žlezde u levom nadbubregu

LEČENJE

Kada je reč o incidentalomima (hormonski neaktivnim tumorima, slučajno otkrivenim nekim od imidžing metoda) nadbubrežne žlezde, operativno lečenje se savetuje kada je tumorska promena veća od 4 cm (21.). Obzirom da je ektopično tkivo štitaste žlezde u nadbubregu klinički nemo i da se prezentuje kao incidentalom, nijedna preoperativna analiza sa sigurnošću ne može da ukaže na ektopično tkivo štitaste žlezde. Definitivna potvrda dobija se na patohistološkom pregledu preparata (14.).

Lečenje incidentaloma, a samim tim i ektopičnog tkiva štitaste žlezde je hirurško i izvodi se u uslovima opšte anestezijske. Zlatni standard u operativnoj tehnici predstavlja laparaskopska adrenalektomija bilo kroz anterolateralni pristup bilo kroz retroperitoenum. Oporavak pacijenta je brz i ukoliko nema komplikacija intra ili postoperativno većina pacijenata se otpušta na kućno lečenje 2-3 dana nakon operacije. Za postavljanje patohistološke dijagnoze u proseku je potrebno 2 do 3 nedelje (16.). Makroskopski, ektopično tkivo štitaste žlezde se opisuje kao cistična promena. Mikroskopski, opisuje se cistična masa na čijoj se kapsuli nalaze folikuli, folikularne ćelije, Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) je ekspresovan u jedrima folikularnih ćelija. Tireoglobulin (Tg) i TTF1 potvrđuju prisustvo tkiva štitaste žlezde, a Galektin3 i Human Bone Marrow Endothelial cell marker-1 (HBME 1) mogu ukazati na moguću tumorsku neoplaziju porekla štitaste žlezde. Ove analize su urađene u svim slučajevima ektopičnog tkiva štitaste žlezde u nadbubregu i za patologe predstavlja osnovu za potvrdu prisustva tkiva štitaste žlezde, takođe one služe i za isključivanje eventualne metastaze tumora porekla štitaste žlezde. Testiranje na BRAF V600E (BRAF je gen koji enkodira B-raf protein koji je odgovoran za ubrzan ćelijski rast) se ne sprovodi rutinski, a može imati prognostički značaj jer je ova mutacija prisutna kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde. Međutim, mutacija BRAF V600E nije prisutna kod folikularne varijante papilarnog karcinoma štitaste žlezde (23,24.). Ukoliko bi ove analize (HBME 1 i BRAF) bile pozitivne onda bi ovakav nalaz ukazivao na moguće prisustvo metastaze papilarnog karcinoma u ektopičnom tkivu štitaste žlezde u nadbubregu. Romero-Rojas i Gormaud i saradnici su objavili da je HBME1 bio pozitivan u ćelijama koje su ograničavale cistu ali negativan u folikularnim

ćelijama čime su isključili mogućnost metastaze (14,15.). Korisćenjem Real Time Polimerase Chain Reaction (RT PCR) analize Romero Rojas i saradnici nisu uspjeli da detektuju BRAF i KRAS gene (RAS geni su odgovorni za nastanak RAS proteina koji učestvuju u RAS/MAPK kinaznom putu koji je odgovoran za rast i deobu ćelija) ni u ektopičnom tkivu štitaste žlezde ni u nadbubrežnoj žlezdi čime je definitivno isključena metastaza papilarnog karcinoma štitaste žlezde. Kasadei i saradnici nisu dokazali ni BRAF ni N-RAS ni H-RAS ni K-ras mutacije čime su zapravo isključili malignitet porekla štitaste žlezde (16.).

DO SADA OBJAVLJENI SLUČAJEVI

Do sada je u literaturi opisano 15 slučajeva ektopičnog tkiva štitaste žlezde u nadbubregu, 14 pacijenata je bilo ženskog pola. Srednji uzrast ovih pacijenata bio je 49,8 godina u rasponu od 29 do 67. Kod 12 pacijenata se radilo o incidentalno otkrivenom uvećanom nadbubregu a kod 3 pacijenta ova promena je otkrivena u toku pripreme za operaciju tumora druge lokalizacije u abdomenu. Anamnestički bol i neprijatnost u leđima osećalo je 3 pacijenta (15,17,19). Kod 3 pacijenta bio je prisutan konkomitantni hiperaldosteronizam (13-15). Kod svih 15 slučajeva opisana promena nadbubrega bila je cistične prezentacije na CT-u ili MR-u. Jedan pacijent imao je noduse u štitastoj žlezdi zbog čega mu je urađena tiroidektomija a na patohistološkom pregledu postavljena je dijagnoza mikropapilarnog karcinoma promera 5 mm. Imunofenotipskim ispitivanjem isključena je metastaza papilarnog karcinoma štitaste žlezde u nadbubreg (Tabela 1).

ZAKLJUČAK

Kada se patohistološki postavi dijagnoza prisustva tkiva štitaste žlezde u nadbubregu, kliničari treba da misle na 2 stvari: jedno je ektopično tkivo štitaste žlezde, drugo je metastaza karcinoma štitaste žlezde. Embriološki je teško objašnjiv mehanizam nastanka ektopičnog tkiva štitaste žlezde u nadbubrežnoj žlezdi. Tkivo štitaste žlezde nastaje u četvrtoj nedelji embrionalnog razvoja invaginacijom endoderma na podu usne duplje. Tokom embriogeneze, oko 22. nedelje intrauterinog rasta, dolazi do spuštanja tiroidnog primordijuma do konačnog položaja u vratu. Ektopično tkivo štitaste žlezde može da nastane na bilo kom mestu descendentnog puta tireoglosnog kanala, bilo zbog nespuštanja ili nepravilnog zastavljanja tiroidnog tkiva u toku ove migracije. Do sada je ektopično tkivo štitaste žlezde opisano i ispod dijafragme, u žučnoj kesici, ovarijumima, pankreasu, duodenumu, vagini i nadbubrežnim žlezdama. Ono što je takođe teško objašnjivo u embriološkoj teoriji nastanka ektopičnog tkiva štitaste žlezde u nadbubregu je to što nadbubrežna žlezda ima dvojako embriološko poreklo, odnosno kora nadbubrega nastaje od mezoderma, a medula od ektoderma. Ukoliko je patohistološkim pregledom potvrđeno da se radi o ektopičnom tkivu štitaste žlezde neophodno je isključiti mogućnost da se radi o metastazi karcinoma štitaste žlezde. Treba uraditi ultrazvučni pregled i hormonsko ispitivanje štitaste žlezde (uključujući i tireoglobulin). U slučaju odsustva nodusa dalja evaluacija nije neophodna ali, u slučaju prisustva nodusa u štitastoj žlezdi treba prvenstveno pristupiti aspiracionoj biopsiji tankom iglom (Fine needle aspiration biopsy-FNAB), a ako za to ima indikacija treba uraditi i operativni zahvat.

Tabela 1. Do sada objavljeni slučajevi ektopičnog tkiva štitaste žlezde u nadbubregu

Autor	Godina publikacije	Pol/godine	Prezentacija/hormonski status	Strana i patološki nalaz	Komorbidity
Tsujimura ⁸	1996	61/Ž	Incidentalom; NF*	Desni, cista 35mm	-
Shiraishi ⁹	1999	50/Ž	Bolovi u leđima;NF	Desni, cista 30mm	-
Shuno ¹⁰	2006	51/M	Incidentalom;/	Desni, cista	Steatosis hepatis
Takao ¹¹	2006	50/Ž	Preoperativno;NF	Levi, cista 50 mm	Karcinom želuca
Hagiuda ¹²	2006	67/Ž	Preoperativno;NF	Levi, cista 30 mm	Karcinom želuca
Bohinc ¹³	2006	54/Ž	Hipertenzija;Ald ⁺	Levi, 8mm	-
Romero-Rojas ¹⁴	2011	61/Ž	Hipertenzija; Ald	Levi, 8 mm	MCP&
Gourmaud ¹⁵	2013	38/Ž	Bol u leđima; Ald	Levi, cista 52mm	Endometrioza
Casadei ¹⁶	2014	59/Ž	Preoperativno; NF	Levi, cista 40 mm	-
Yilmaz ¹⁷	2014	51/Ž	Incidentalom;NF	Levi, cista 33mm	Megakolon
Li ¹⁸	2015	32/Ž	Bol u leđima; NF	Desni, cista 40mm	-
Rawitzer ¹⁹	2016	57/Ž	Incidentalom;NF	Desni, cista 50 mm	Polinodozna struma
Paunovic ²²	2017	49/Ž	Incidentalom; NF	Levi, cista 20mm	-
	2020	39/Ž	Bol u leđima; NF	Desni, cista 80mm	Astma
	2020	29/Ž	Incidentalom; NF	Levi, cista 28mm	-

*nefunkcionalni; +hiperaldosteronizam; &mikropapilarni karcinom štitaste žlezde

LITERATURA

1. Nossios G, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol* 2011;165:375-82.
2. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25:722-46.
3. Cassol CA, Noria D, Asa SL. Ectopic thyroid tissue within the gall bladder: case report and brief review of the literature. *Endocr Pathol* 2010;21:263-5.
4. Macleod DH. Struma Ovarii (Thyro-Dermoid). A Note on the Teratomatous Origin. *Proc R Soc Med* 1932;25:1386-91.
5. Eyuboğlu E, Kapan M, Ipek T, et al. Ectopic thyroid in the abdomen: report of a case. *Surg Today* 1999;29:472-4.
6. Takahashi T, Ishikura H, Kato H, et al. Ectopic thyroid follicles in the submucosa of the duodenum. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418:547-50.
7. Kurman RJ, Prabha AC. Thyroid and parathyroid glands in the vaginal wall: report of a case. *Am J Clin Pathol* 1973;59:503-7.

-
8. Tsujimura A, Takaha M, Takayama H, et al. Ectopic thyroid tissue in a cystic adrenal mass. *Br J Urol* 1996;77:605-6.
 9. Shiraishi T, Imai H, Fukutome K, et al. Ectopic thyroid in the adrenal gland. *Hum Pathol* 1999;30:105-8.
 10. Shuno Y, Kobayashi T, Morita K, et al. Ectopic thyroid in the adrenal gland presenting as cystic lesion. *Surgery* 2006;139:580-2.
 11. Takao H, Doi I, Watanabe T. Ectopic thyroid in the adrenal gland: computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:221-2.
 12. Hagiuda J, Kuroda I, Tsukamoto T, et al. Ectopic thyroid in an adrenal mass: a case report, *BMC Urology* 2006;6:18.
 13. Bohinc BN, Parker JC, Hope WW, et al. Micropapillary thyroid carcinoma and concomitant ectopic thyroid tissue in the adrenal gland: metastasis or metaplasia? *Thyroid* 2011;21:1033-8.
 14. Romero-Rojas A, Bella-Cueto MR, Meza-Cabrera IA, et al. Ectopic thyroid tissue in the adrenal gland: a report of two cases with pathogenetic implications. *Thyroid* 2013;23:1644-50.
 15. Gourmaud J, Bongiovanni M, Triponez F, et al. Ectopic thyroid tissue in the adrenal gland. *Endocr Pathol* 2014;25:353-5.
 16. Casadei GP, Bertarelli C, Giorgini E, et al. Ectopic Thyroid Tissue in the Adrenal Gland: Report of a Case. *Int J Surg Pathol* 2015;23:170-5.
 17. Yılmaz BA, Aktürk M, Kan E, et al. Ectopic thyroid in the adrenal presenting as an adrenal incidentaloma. *Turk J Endocrinol Metab* 2016;20:4.
 18. Li H, Chen Q, Zhu Y, et al. Ectopic thyroid tissue in the adrenal gland: a case report with clinical and pathogenetic implications. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10:8761-4.
 19. Rawitzer J, Kapakoglou A, Walz MK, et al. Ektopes Schild drusengewebe in der Nebenniere. *Der Pathologe*, 2020;41:177-80.
 20. Zeiger M, Thompson G, Duh QY, et al. AACE/ AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines. *EndocrPract* 2009;15:101-3.
 21. Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic V. *Hirurgija nadbubrežne žlezde*. Medicinski fakultet Beograd, 2019. Beograd.
 22. Paunovic I, Rovcanin B, Jovanovic M, Buzejic M, Dundjerovic D, Zivaljevic V. Ectopic thyroid tissue in adrenal gland, case report and review of literature. *Gland Surg* 2020;9(5):1573-1578.
 23. Bishop E, Eble JN, Cheng L, et al. Adrenal myelolipomas show nonrandom X-chromosome inactivation in hematopoietic elements and fat: support for a clonal origin of myelolipomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:838-43.
 24. Rossi ED, Martini M, Straccia P, et al. Detection of ectopic thyroid remnants: a serious diagnostic dilemma. When molecular biology and immunohistochemistry can solve the problem. *Pathol Res Pract* 2013;209:59-61.