

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 2(88), p. 74–80.

Kaklo paraganglioma kartu su papiline skydliaukės karcinoma: retas klinikinis atvejis

Romena Laukienė^{1,2}
Gerda Mekionytė²
Dmitrij Šeinin^{2,3}

Santrauka

Tikslas – pristatyti galvos ir kaklo paragangliomos klinikinius, diagnostinius ir gydymo ypatumus, pateikiant klinikinį atvejį ir trumpą literatūros apžvalgą.

Išvadas. Paragangliomos yra reti, lėtai augantys, gausiai vaskuliarizuoti navikai, kilę iš nervinės keteros ląstelių. Galvos ir kaklo paragangliomos sudaro vos 3 % visų ekstraadrenalių paragangliomų. 30–40 % paragangliomų yra paveldimos, dažniausiai nustatomos su cikatdehidrogenazės šeimos genų mutacijos. Galvos ir kaklo paragangliomos dažniausiai aptinkamos kaip simptomų nesukeliantys, lėtai didėjantys dariniai kakle.

Klinikinis atvejis. 37-erių metų moteris atvyko dėl staiga atsiradusio darinio dešinėje kaklo pusėje. Echoskopiskai nustatyti 2 mazgai skydliaukėje ir nehomogeninis, panašus į skydliaukės audinį darinys dešinėje kaklo pusėje, šalia požandinės seilių liaukos. Buvo atlikta skydliaukės mazgo su echoskopiniais piktybiškumo požymiais aspiracinė punkcija, citologinio tyrimo atsakymas – piktybinio naviko įtarimas, panašu į papilinę karcinomą. Kelis kartus atlikta dešinės kaklo pusės darinio aspiracinė punkcija, tačiau citologinis tyrimas visus kartus buvo neinformatyvus. Įtariant papilinę skydliaukės karcinomą, darinį dešinėje kaklo pusėje traktuojant kaip metastazę limfmazgyje, pacientei atlikta tiroidektomija ir dešinės kaklo pusės selektyvi limfadenektomija. Galutiniu histologiniu tyrimu patvirtinta papilinės skydliaukės karcinomos diagnozė ir nustatyta, kad darinys dešinėje kaklo pusėje – ekstraadrenalinė geros diferenciacijos paraganglioma.

Išvados. Nors vaizdinių tyrimų diagnozuoti paragangliomas netruksta, jas galima nesunkiai vizualizuoti netgi tokiu lengvai prieinamu tyrimu kaip ultragarsas, tačiau ne visada šių navikų diagnostika yra tokia paprasta, kaip ir mūsų aprašytu klinikiu atveju.

Reikšminiai žodžiai: galvos ir kaklo paraganglioma, skydliaukės papilinė karcinoma, ekstraadrenalinė paraganglioma.

IVADAS

Paragangliomos yra reti, lėtai augantys, padidėjusios vaskuliarizacijos navikai, kilę iš nervinės keteros ląstelių [1, 2]. Jie gali atsirasti įvairiose paraganglinės sistemos vietose, paraverbralinėje ašyje – nuo kaukolės pa-

mato iki dubens dugno. Pati dažniausia paragangliomų lokalizacija yra antinksčiai, antinksčių paragangliomos sudaro net 90 % visų paragangliomų ir turi atskirą feochromocitomų pavadinimą, jos dažniausiai išskiria katecholaminus [2, 3]. Galvos ir kaklo paragangliomos sudaro vos 3 % visų

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endokrinologijos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Endocrinology

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas:
gerda.mekionyte@mf.stud.vu.lt

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Valstybinis patologijos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, National Center of Pathology

ekstraadrenalinių paragangliomų, jų paplitimo dažnis yra 1:30 000 [1, 2]. Pati dažniausia lokalizacija, pasireiškianti daugiau nei 50 % galvos ir kaklo paragangliomos atvejų, yra karotidinio kūnelio, kitos retesnės lokalizacijos yra šios: jugulinė, timpaninė, vagalinė ir gerklų [1, 4]. 30–40 % paragangliomų yra paveldimos, šiuo metu yra žinoma daugiau nei 20 genų, susijusių su šių navikų paveldimumu, tačiau dažniausiai aptinkamos suksinatdehidrogenazės (SDH) šeimos genų mutacijos [4, 5]. Paraganglioma gali pasireikšti ir kaip tam tikrų navikinių sindromų sudedamoji dalis: daugybinės endokrininės neoplazijos sindromo II (MEN II), Von Hippel–Lindau ligos, I tipo neurofibromatozės [1]. Galvos ir kaklo paragangliomos yra kilusios iš parasimpatinės nervų sistemos ganglijų ir įprastai yra funkciškai neaktyvios. Tuo jos skiriasi nuo kitų lokalizacijų simpatinių paragangliomų, kurios gana dažnai sekretuoja katecholaminus ir pasireiškia tokiais simptomais kaip hipertenzija, tachikardija. Galvos ir kaklo paragangliomos dažniausiai aptinkamos kaip simptomų nesukeliantys, lėtai didėjantys kaklo dariniai [4, 5]. Paragangliomų diagnostikai labai svarbūs vaizdiniai tyrimai. Pirmiausia pasirenkamas metodas yra B režimo ir spalvinio doplerio ultrasonografija, kompiuterinė tomografija (KT) ir magnetinio rezonanso (MRT) angiografija leidžia aptikti paragangliomoms būdingus arterioveninius šuntus. Taikomi ir branduolinės medicinos tyrimo metodai – pozitronų emisijos tomografija/kompiuterinė tomografija (PET/KT) su fluoro junginiais (18F-FDOPA, 18F-FDA) ar scintigrafija su 123I-metajodbenzilguanidu (123I-MIBG), oktreotidu. Pastarieji metodai ypač naudingi atrankinei patikrai tų pacientų, kuriems nustaty-

tos genetinės mutacijos, sukeliančios paragangliomas [6, 7]. Tradiciškai galvos ir kaklo paragangliomos būdavo gydomos chirurginės rezekcijos būdu, tačiau dabar pasirinkimų laukas yra platesnis: tam tikrais atvejais navikai paliekami stebėti, taikoma radioterapija [2].

STRAIPSNIO TIKSLAS

Supažindinti su galvos ir kaklo paragangliomos epidemiologija, paveldimumu, klinika, diagnostikos ir gydymo ypatumais, pateikiant klinikinį atvejį ir trumpą literatūros apžvalgą.

KLINIKINIS ATVEJIS

Trisdešimt septynerių metų moteris atsiųsta endokrinologo konsultacijos dėl staiga atsiradusio darinio dešinėje kaklo pusėje, įtariama skyd liaukės patologija. Skyd liaukės funkciją atspindintys tyrimai atitiko normos ribas: tireotropinis hormonas – 3,69 mIU/l, laisvas tiroksinas – 15,08 pmol/l, antikūnai prieš skyd liaukės peroksidazę – 7,29 U/l. Anksčiau skyd liaukės ligomis nesirgusi. Kai pacientės motina buvo 40 metų, jai operuota papilinė skyd liaukės karcinoma, motinos seseriai, sulaukusiai 45 metų, diagnozuota krūties karcinoma, močiutei operuotas nepatikslingas miego arterijos navikas.

Apžiūros būdu buvo nustatyta padidėjusi skyd liaukė, čiuopiamas minkštas, paslankus darinys dešinėje kaklo pusėje, požandinėje srityje.

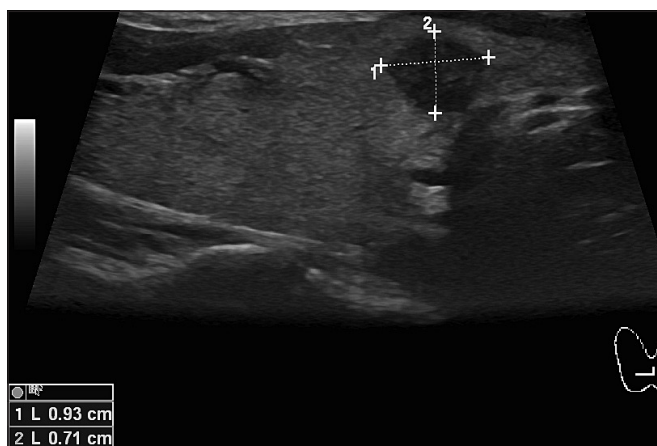
Atliktas skyd liaukės ir kaklo limfmazgių ultragarsinis tyrimas: dešinėje skyd liaukės skiltyje 2 mazgai – 7 × 7 mm ir 7 × 9 mm, kairė skyd liaukės skiltis be pakitimų, dešinėje kaklo pusėje šalia požandinės seilių liaukos

nehomogeninis, kapsulę turintis 26 × 16 × 29 mm darinys, primenantis skyd liaukės audinį, manyta, kad tai galėtų būti ektopinis skyd liaukės audinys arba pakitęs kaklo limfmazgis. Atlikta dominuojančio skyd liaukės mazgo ir darinio, esančio dešinėje požandinėje srityje, aspiracinė punkcija, kontroliuojama ultragarsu. Citologinis tyrimas parodė gerybinius pokyčius skyd liaukės mazge, o darinio citologija buvo neinformatyvi.

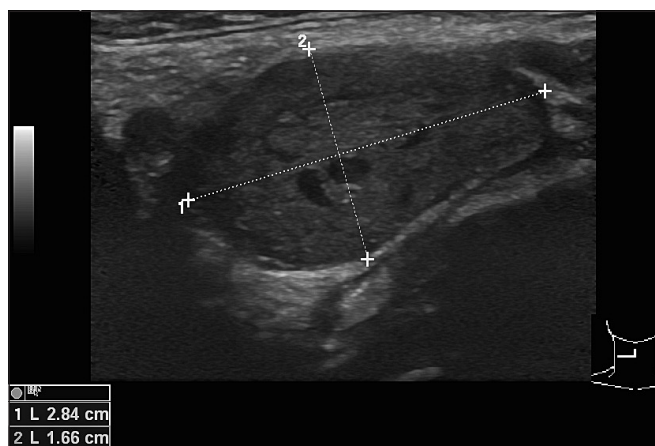
Įtariant ektopinį skyd liaukės audinį, pacientei atlikta vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija su radioaktyviuoju techneciū (99mTc). Radiotechnecis telkėsi skyd liaukėje abipus difuziškai intensyviai, TcTU 3,8 % (norma – iki 2,0 %), o darinyje, kuris buvo rastas dešinėje požandinėje srityje, jis nesikaupė.

Po 3 mėnesių pakartojus kaklo ultragarsinį tyrimą nustatyta, kad mazgai dešinėje skyd liaukės skiltyje be dydžio dinamikos, pagal echoskopinius piktybiškumo požymius – mikrokalcinatus ir nelygius kraštus, vertinti kaip EU-TIRADS 5 kategorijos (žr. 1 pav.). Darinys dešinėje požandinėje srityje taip pat be aiškesnės dydžio dinamikos (žr. 2 pav.). Nuspręsta pakartoti skyd liaukės mazgo ir darinio dešinėje kaklo pusėje aspiracinę punkciją. Dešinės skyd liaukės skilties mazgo citologinio tyrimo atsakymas: Bethesda 5 kategorija – piktybinio naviko įtarimas, pagal citomorfologinius požymius panašus į papilinę karcinomą. Kaklo darinio citologinis tyrimas buvo vėl neinformatyvus. Įtariant papilinę skyd liaukės karcinomą, atsižvelgiant į metastazes kaklo limfmazgiuose, nuspręsta pacientei atlikti dešinės skilties lobistmektomiją ir skubą intraoperacinę histologinę ištyrimą.

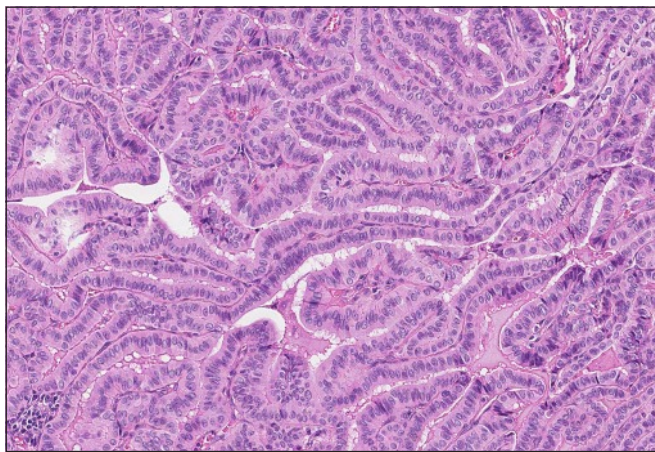
Operacijos metu pašalinta dešinė skyd liaukės skiltis. Skubus intraope-



1 pav. Skyd liaukės mazgo ultragarsinis vaizdas
Fig. 1. Ultrasonography of the thyroid nodule



2 pav. Darinio, nustatyto dešinėje požandinėje srityje, ultragarsinis vaizdas
Fig. 2. Ultrasonography of the lump found in right submandibular area



3 pav. Skydliaukės papilinė karcinoma
Fig. 3. Thyroid papillary carcinoma

racinis histologinis tyrimas parodė du papilinio vėžio židinius, todėl buvo atlikta totalinė tiroidektomija ir selektyvi II, III, IV, VI dešiniųjų kaklo sričių limfadenektomija.

Operacinė medžiaga buvo nusiųsta histologiniam tyrimui, kuris patvirtino dešinės skilties daugiažidinės papilinės karcinomos diagnozę, kaklo limfmazgiuose buvo rastos karcinomos metastazės (žr. 3 pav. ir 4 pav.), todėl naviko stadija pagal TNM klasifikaciją – pT1a(m) N1b. Tik histologinis tyrimas parodė, kad didelis darinys dešinėje kaklo pusėje buvo ekstraadrenalinė geros diferenciacijos paraganglioma: naviką sudarė įvairaus dydžio lizdai, alveolinės ir trabekulinės struktūros, pagrindinės ląstelės šviesiai eozinofilinė citoplazma ir apvaliais ar ovaliais branduoliais – tai yra tipinis paragangliomų vaizdas, vadinamas ląstelių kamuoliu (vok. *zellballen*), šių struktūrų periferijoje – palaikančios ląstelės (žr. 5 pav.). Imunohistocheminis tyrimas parodė teigiamą reakciją su sinaptofizino ir chromogranino A reagentais, tai irgi yra būdinga para-

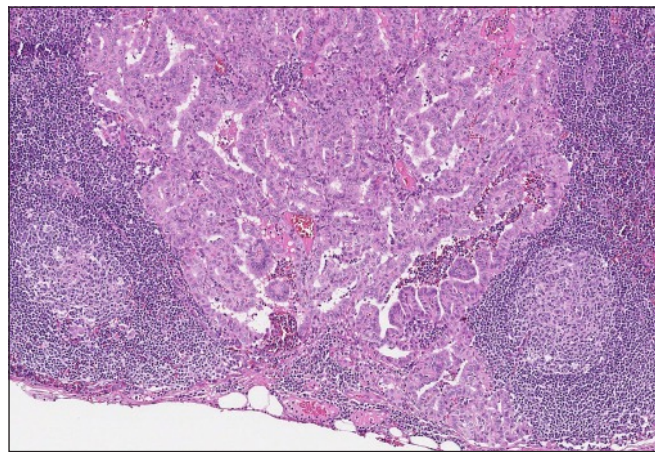
gangliomoms, taip pat buvo nustatyta neigiama SDHB imunohistocheminė reakcija, o tai rodo SDHB mutacijos galimybę (žr. 6 pav. ir 7 pav.).

Pooperaciniu laikotarpiu pacientė jautėsi patenkinamai, klinikinių hipokalcemijos požymių nebuvo. Dėl pooperacinės hipotireozės paskirtas gydymas levotiroksinu. Išrašyta pacientė buvo gydoma ambulatoriškai. Po operacijos buvo atliktas metanefrinų tyrimas – kliniškai reikšmingo padidėjimo nenustatyta.

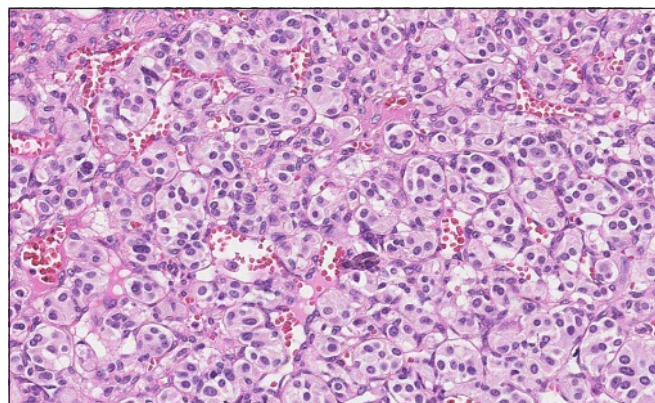
Įtariant galimą genetinę paragangliomos kliniką, pacientė konsultuota genetiko. Molekuliniiais genetinėmis ty-

rimo metodais (NGS sekoskaita) VHL, RET, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, NF1, FH genų smulkių/taškinių pataloginių mutacijų nenustatyta.

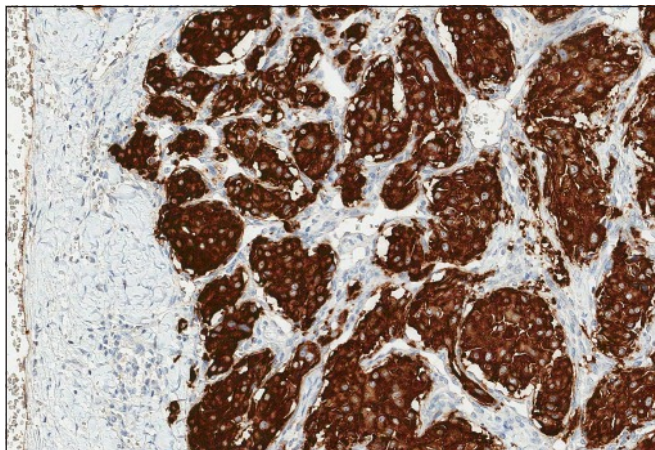
Dėl skydliaukės papilinės karcinomos taikytas vienas ciklas radioter-



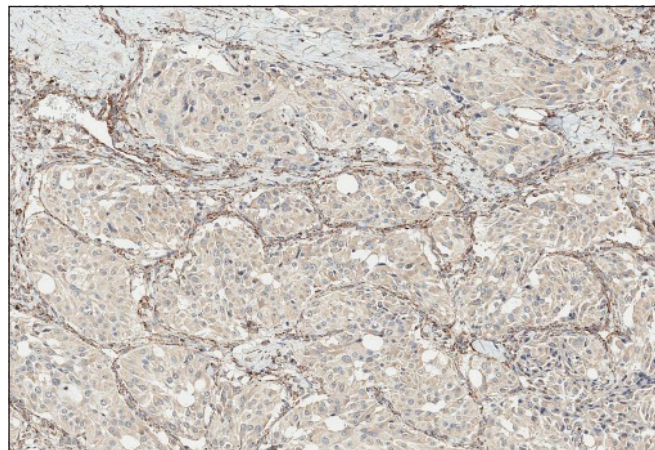
4 pav. Skydliaukės papilinės karcinomos metastazė limfmazgyje
Fig. 4. Metastasis of thyroid papillary carcinoma in lymph node



5 pav. Paragangliomos pagrindinių ląstelių lizdai, kuriuos supa palaikančios ląstelės
Fig. 5. Paraganglioma's chief cells clusters with surrounding sustentacular cells



6 pav. Teigiama imunohistocheminė reakcija su neuroendokriniu žymeniu – sinaptofizinu
Fig. 6. Positive immunohistochemical staining with neuroendocrine marker – synaptophysin



7 pav. Neigiama SDHB imunohistocheminė reakcija
Fig. 7. Negative immunohistochemical staining for SDHB

pijos radioaktyviuoju jodu (^{131}I). Po operacijos praėjus 3 mėnesiams, pakartoti hormoniniai tyrimai ir kaklo ultragarsinis tyrimas, karcinomos ir paragangliomos recidyvo požymių nenustatyta. Pacientė toliau gydoma levotiroksinu, stebima dėl skydliaukės papilinės karcinomos ir paragangliomos recidyvo.

DISKUSIJA

Galvos ir kaklo paragangliomos yra reti neuroendokrininiai navikai, jie sudaro vos 0,03 % visų galvos ir kaklo navikų [8]. Pati dažniausia paragangliomos lokalizacija kakle (net 60 % atvejų) yra miego arterijos bifurkacija, navikas specifiskai įtraukia karotidinį kūnelį, todėl šios lokalizacijos navikas ir yra vadinamas karotidinio kūnelio paraganglioma [5]. Kadangi paragangliomos dažnis yra nedidelis, dažnai apie ją nepagalvojama atliekant kaklo darinių diferencinę diagnostiką. Literatūroje galima rasti pavyzdžių, kai kaklo paragangliomos yra palaikomos skydliaukės mazgais [9]. Taip pat kaklo paragangliomas reikėtų diferencijuoti nuo kitų neuroendokrininių navikų, skydliaukės papilinės karcinomos, prieskydinių liaukų adenomos ar skydliaukės, inkstų navikų metastazių kaklo limfmazgiuose [8, 10].

Paragangliomos gali būti sporadinės arba paveldimos. Sporadinės paragangliomos dažniau pasireiškia keturiasdešimties ar penkiasdešimties metų moterims, o paveldimos – jaunesnio amžiaus vyrams [1]. Paveldimumą reikėtų įtarti, jei navikai yra daugybiniai, abipusiai, pasireiškia jaunesnio amžiaus žmonėms ar yra šio naviko šeiminė anamnezė [5, 11]. Dar visai neseniai paveldimos paragangliomos būdavo siejamos tik su tam tikrais genetiniais sindromais: von Hippel–Lindau liga, II tipo daugybinių endokrininės neoplazijos sindromu, I tipo neurofibromatoze, tačiau dažniausiai šie sindromai yra asocijuoti su feochromocitomos atsiradimu [11]. Šiandien dažniausiai nustatomos genetinės mutacijos, susijusios su paragangliomų atsiradimu, aptinkamos šiuose genuose: SDHB, SDHC, SDHD, SDHF2, THEM127, MAX, EGLN1, HIF2A, KIF1B, SDHA [1]. Pačios dažniausios mutacijos, kurios yra siejamos su pakitimais Krebso cikle ir paveldimų feochromocitomų, paragangliomų atsiradimu, yra SDHB ir SDHD mutacijos [12]. Esant SDHB mutacijai pasireiškia pavieniai navikai, jie turi didesnę (30 %) riziką metastazuoti. Ši mutacija gali būti susijusi

ne tik su padidėjusia paraganglinių navikų rizika, bet ir su šviesių ląstelių inkstų karcinomos, hipofizės navikų ir gastrointestinės stromos navikų rizika [12–14]. SDHD mutacijos dažniausiai susijusios su daugybiniais navikais, net 60–79 % pacientų, turinčių šio geno mutaciją, susidaro keli navikai, o piktybiškumas nustatomas daug rečiau nei SDHB mutacijos atveju [12]. Nors paraganglioma paveldima autosominiu dominantiniu būdu, daugelis pacientų nenurodo paveldėjimą patvirtinančios šeiminės anamnezės, nes ši liga gali pasireikšti ne kiekvienoje kartoje, tai ypač būdinga SDHD ir SDHF2 mutacijoms [15]. Kadangi mūsų pacientei paraganglioma buvo nustatyta jaunesnio amžiaus nei įprastai (<40 metų), imunohistocheminis tyrimas parodė neigiamą SDHB reakciją, be to, skydliaukėje buvo rasta papilinė karcinoma, kuri kartais diagnozuojama pacientams, turintiems SDH šeimos genų mutacijas (nėra nustatyta, ar mutacija didina skydliaukės papilinės karcinomos riziką [3]), buvo įtarta paveldima paraganglioma, asocijuota su SDHB mutacija. Tačiau net ir nesant įtarimų dėl naviko paveldimumo endokrinologų draugijos feochromocitomos ir paragangliomos gairės rekomenduoja, kad visi pacientai, kuriems yra diagnozuota feochromocitoma ar paraganglioma, turėtų būti konsultuojami genetiko [3]. Mūsų pacientė taip pat buvo konsultuota genetiko, jokių mutacijų jai nebuvo nustatyta, tad greičiausiai šios pacientės navikas buvo sporadinis.

Nors galvos ir kaklo paragangliomos dažniausiai aptinkamos kaip simptomų nesukeliantys, lėtai didėjantys dariniai kakle (taip buvo ir mūsų pacientei), tačiau kartais gali būti tam tikrų specifinių simptomų, kurie gali skirtis priklausomai nuo naviko lokalizacijos [1, 5]. Jei navikas yra parafaringiniame tarpe, tai gali lemti tonzilių padidėjimą, reikia atkreipti dėmesį, kad šis padidėjimas paragangliomos atveju dažniausiai bus vienvištis, o ne abipusis kaip tonzilito atveju [1, 16]. Jugulotimpaninės paragangliomos gali pasireikšti pulsuojančiu ūžesiu ar net klausos praradimu, gerklų paraganglioma sukelti užkimimą, stridorą, dideli navikai pažeisti greta esančius galvinius nervus: VII, IX, X, XI, XII [1, 5]. Vienas retrospektyvusis 19 pacientų, kuriems buvo diagnozuota vagalinė paraganglioma, tyrimas parodė, kad dažniausiai šis navikas pasireiškė dariniu kakle, užkimimu, pilnumo jausmu ryklėje, retesni simptomai buvo disfagija, disfonija, skausmas, kosulys, aspiracija [17]. Nustatyta, kad paragangliomos auga

gana lėtai, pavyzdžiui, karotidinio kūnelio paragangliomos vidutiniškai auga tik po 0,83 mm per metus, tad gali praeiti nemažai laiko, kol navikas pradės spausti aplinkines struktūras ir pasireikš simptomai [7]. Anksti diagnozuoti net ir nedidelį naviką galima tada, kai paraganglioma išskiria katecholaminus, tuomet pasireiškia tipiniai katecholaminų hipersekrecijai būdingi simptomai. Klasikinė simptomų triada yra galvos skausmas, dažnas širdies plakimas ir gausus prakaitavimas, bet gali pasireikšti ir daugelis kitų simptomų: hipertenzija, nerimas, panikos atakos, tremoras, obstipacijos [18, 19]. Visgi galvos ir kaklo paragangliomos dažniausiai formuojasi iš parasimpatinės sistemos ganglijų, tik mažiau nei 1 % atvejų būdinga katecholaminų produkcija [5]. Dėl to 2017 metais Pasaulio sveikatos organizacijos atnaujintose endokrininių navikų gairėse ekstraadrenalinės paragangliomos yra skiriamos į dvi grupes: galvos ir kaklo paragangliomas ir simpatines paragangliomas [4].

Mūsų pateiktas atvejis leidžia daryti prielaidą, kad paragangliomų diagnostika kelia nemažai sunkumų. Jeigu navikas yra funkciškai aktyvus, išskiria katecholaminus, tai labai susiaurina diferencinę diagnostiką, tačiau priešingu atveju simptomai yra labai nespecifiniai, būdingi bet kokiam tūriniam procesui. Karotidinio kūnelio ir vagalinės paragangliomas galima pradėti tirti nuo apčiuopos: navikas būna minkštos konsistencijos, primena gumą, jam būdinga pulsavimas ir didesnis mobilumas vertikaliaje ašyje, lyginant su horizontalia, tai vadinama Fontaine'o simptomu [1, 7]. Karotidinio kūnelio paragangliomos čiuopiamos ties priekiniu *m. sternocleidomastoideus* kraštu miego arterijos bifurkacijos aukštyje, o vagalinės čiuopiamos aukščiau, už apatinio žandikaulio kampo [1, 6]. Mūsų pacientės navikas taip pat buvo minkštas, paslankus, čiuopiamas antroje kaklo zonoje, šalia požandinės seilių liaukos, tai atitiktų karotidinio kūnelio paragangliomos lokalizaciją. Paragangliomų funkciniam aktyvumui įvertinti tiriama katecholaminai ar jų metabolizmo produktai – metanefrinai [7]. Frakcionuotų metanefrinų tyrimas pasižymi didesniu jautrumu (jautrumas 97 %) nei frakcionuotų katecholaminų, būtent pirmasis tyrimas ir buvo atliktas mūsų pacientei. Metanefrinų koncentracija buvo šiek tiek didesnė už normą, tačiau šiek tiek padidėjusi koncentracija gali būti nustatoma ir sveikiems asmenims [20]. Tokių tyrimo rezultatų ir buvo tikėtasi, kadangi galvos ir kaklo paragangliomoms ka-

techolaminų sekrecija nebūdinga [5]. Kalbant apie katecholaminų ir jų metabolitų tyrimus svarbu paminėti, kad kai kurie vaistai, pavyzdžiui tricikliai antidepresantai, antipsichotiniai vaistai, bei tam tikros sveikatos aplinkybės, kaip ūmi liga, gali išprovokuoti klaidingai teigiamus šio tyrimo rezultatus. Todėl bent prieš 2 savaites iki tyrimo reikėtų nutraukti tam tikrų vaistų vartojimą ir gautus rezultatus vertinti kritiškai, atsižvelgiant į paciento būklę [20]. Vaizdiniai tyrimai atlieka pagrindinį vaidmenį diagnozuojant galvos ir kaklo paragangliomas bei numatant gydymą [7]. Ultragarso tyrimas dažnai pasirenkamas kaip pirmos eilės metodas kaklo navikams diagnozuoti, nes jis yra neinvazinis, lengvai prieinamas, pigus. Pavyzdžiui, atliekant kaklo echoskopiją karotidinio kūnelio paragangliomos matomos kaip solidiniai, aiškių ribų, hipoechogeniniai dariniai, sukeičiantys vidinės ir išorinės miego arterijų natūralią eigą, vagalinės paragangliomos įprastai nustumia abi miego arterijas į priekį, o vidinę jugulinę veną pastumia priešinga kryptimi – atgal [6]. Doplerio ultrasonografija padeda nustatyti gausią paragangliomų vaskuliarizaciją, ši savybė šiek tiek susiaurina diferencinę diagnostiką, tačiau hipervaskuliarizacija yra būdinga ir kitų rūšių navikams, skydliaukės, inkstų vėžio metastazėms limfmazgiuose bei skydliaukės mazgams (paraganglioma labai retais atvejais gali būti randama skydliaukėje ar greta esančiuose audiniuose) [9, 10]. Mūsų pacientei pirmasis atliktas vaizdinis tyrimas taip pat buvo kaklo ultragarso tyrimas, kuriuo buvo nustatyti mazgai skydliaukėje, o darinys (vėliau nustatyta paraganglioma) buvo aprašytas kaip nehomogeninis, turintis kapsulę. Kadangi skydliaukėje rastas mazgas tiek echoskopiškai, tiek atlikus aspiracinę punkciją buvo įtariamas kaip piktybinis, toje pačioje kaklo pusėje buvęs darinys buvo traktuojamas kaip patologinis limfmazgis. Įtarus paragangliomą ar kitą vaskuliarizuotą naviką, naudinga atlikti ir kitus vaizdinius tyrimus: KT ar MRT. Šie vaizdiniai tyrimo metodai ne tik suteikia informacijos apie tikslią naviko lokalizaciją, vaskuliarizaciją, bet ir padeda diferencijuoti paragangliomas nuo kitų navikų, išsiaiškinti naviko plitimą [7, 10]. Kontrastinė MRT yra naudingas tyrimas diagnozuojant paragangliomas, ypač galvos ir kaklo, kadangi šiems navikams yra būdingas gana specifinis „druskos ir pipirų“ vaizdas: navikas atrodo margas, dėmėtas dėl mažo intensyvumo signalo kraujagyslių srityje ir hiperintensinio

signalto tose vietose, kur navike yra susidariusios hemoragijos. Šis požymis būdingas ir kitiems gausios vaskuliarizacijos navikams, pavyzdžiui angiofibromoms. Taip pat MRT padeda įvertinti naviko santykį su aplinkinėmis kraujagyslėmis, o KT labiau naudingas naviko plitimo į kaulus diagnostikai [7]. Vienaime tyrime, atlikus viso kūno MRT pacientams, turintiems SDH šeimos genų mutacijas, buvo nustatyta, kad šio metodo jautrumas diagnozuojant paragangliomas yra 87,5 %, o specifiškumas – 94 % [21]. MRT jautrumas skiriasi priklausomai nuo naviko lokalizacijos, jis yra mažesnis (85 %) diagnozuojant ekstradrenalines paragangliomas, tačiau MRT vis tiek yra jautresnis metodas už KT [22]. Angiografija istoriškai buvo laikoma aukso vertės standartu šių navikų diagnostikai, tačiau šiandien šis metodas taikomas jau tik patvirtintus diagnozę, ruošiantis operacijai. Jis suteikia papildomos informacijos apie naviko kraujotaką: leidžia identifikuoti pagrindines naviką maitinančias kraujagysles, kurias galima embolizuoti iki operacijos ir taip sumažinti kraujotaką, padeda nustatyti *a. carotis* kolaterales, kurias būtina išsaugoti operacijos metu, leidžia įvertinti veninės sistemos praeinamumą ir identifikuoti daugybinius navikus [1, 23]. Branduolinės medicinos tyrimai taip pat yra svarbūs diagnozuojant paragangliomas, jie leidžia įvertinti ne tik ligos išplitimą, bet ir funkcinį aktyvumą [7]. Gali būti atliekama PET/KT su fluoro junginiais (18-F-FDOPA, 18F-FDA) ar scintigrafija su 123I-metajodbenzilguanidinu (jautrumas 77–95 %, specifiškumas 95–100 %), ¹¹¹In-oktetreotidu (jautrumas >90 %) ir kitais junginiais [6, 7]. Funkcinis skenavimas atliekamas tikrai ne visiems pacientams, pagrindinės indikacijos yra daugybinių navikų ir metastazių paieška [20]. Mūsų pacientei buvo atlikta kaklo srityje vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT) su radioaktyviuoju techneciu (99mTc), buvo tiriama, ar rastas darinys nėra ektopinis skydliaukės audinys. Nors ektopinis skydliaukės audinys labai retai aptinkamas nutolęs nuo vidurio linijos, tačiau diferencijuojant kaklo paragangliomą reikėtų pagalvoti ir apie šią patologiją, nes literatūroje yra aprašyta atveju, kai miego arterijos bifurkacijos vietoje rastas darinys buvo klaidingai diagnozuotas kaip paraganglioma, nors iš tiesų ten buvo ektopinis skydliaukės audinys [24]. Diagnozei patvirtinti geriausiai tiktų histologinis darinio tyrimas. Kita vertus, kadangi paragangliomos būna gerai vaskuliarizuotos,

biopsija nėra rekomenduojama dėl didelės kraujavimo rizikos [10, 17]. Plonos adatos aspiracinė biopsija dažniausiai yra visiškai nereikalinga [9]. Mūsų pacientei aspiracinė darinio biopsija buvo kartota net 3 kartus ir visus kartus ji buvo neinformatyvi. Taigi, histologinis šio naviko ištyrimas galimas tik jį pašalinus chirurginiu būdu. Paragangliomos histologiniam vaizdui yra būdinga, kad navikas dažnai turi fibrozinę pseudokapsulę, navike matomas kraujagyslių tinklas, plačios fibrozės zonos, o naviko periferijoje galima matyti mielinizuotų skaidulų, ganglioninių struktūrų [7]. Pagrindinių naviko ląstelių išsidėstymas yra tinklinis, alveolinis, šie ląstelių lizdai yra apvalūs, ovalūs, jie gali būti įvairaus dydžio. Pagrindinės ląstelės yra gana didelės, dažniausiai epitelioidinės, eozinofilinės su hiperchrominiais apvaliais branduoliais, tačiau taip pat gali būti amfofilinės ar skaidrios / vakuolizuotos. Pagrindinių ląstelių lizdus supa palaikančios pailgos ląstelės, kurios mikroskopiškai yra vos pastebimos, jas išryškina dažymas S100 imunohistocheminiais dažikliais. Toks histologinis vaizdas nėra specifiškas tik paragangliomai, S100 gali dažyti ir kitus navikus infiltruojantys makrofagai ar Langerhanso ląstelės. Tačiau paragangliomos nuo kitų navikų skiriasi jautrumu neuroendokrininiams žymenims: chromograninui ir sinaptofizinui, o nuo epitelinių navikų diferencijuoti padeda dažymas citokeratinu (paragangliomoms būdinga neigiama citokeratino reakcija) [5, 7]. Vykstant imunohistocheminius tyrimus galima atlikti atrankinę patikrą dėl SDH šeimos genų mutacijų. Pavyzdžiui, SDHB turėtų būti randamas visose ląstelėse, jeigu paragangliomos ląstelės jo neekspresuoja, galima įtarti SDHB mutaciją, kurią reikėtų patvirtinti genetinėmis tyrimais. Taip pat yra sukurti SDHA, SDHD antikūnai, leidžiantys įtarti šių genų mutacijas [5]. Šiandien dar nėra nustatyta jokių histopatologinių kriterijų, kurie padėtų diagnozuoti piktybinę paragangliomą, vienintelis patikimas piktybiškumo požymis yra tolimųjų metastazių buvimas [8]. Dažniausiai paraganglioma metastazuoja į kaulus, plaučius, kepenis ir limfmazgius [3]. Tačiau tam tikri histologiniai kriterijai, kaip dideli ląstelių telkiniai, centrinė naviko nekrozė, invazija į kraujagysles, yra įtraukiami į paragangliomų piktybiškumo vertinimo skales: PASS, GAPP, M-GAPP, COPPs. PASS skalė vertina tik histologinius kriterijus, tačiau ji sukurta feochromocitomų piktybiškumui vertinti ir kai kurie kriterijai nėra būdin-

gi paragangliomoms. GAPP skalė yra jau specifiškesnė paragangliomoms, prie histologinių kriterijų pridėtas KI-67 ir katecholaminų sekrecijos vertinimas. M-GAPP yra svarbi tuo, kad į ją įtrauktas SDHB geno mutacijos vertinimas, o ši mutacija lemia padidėjusią naviko metastazavimo riziką. COPPs skalėje atsirado naviko dydžio vertinimas. Visgi nė viena iš šių skalių nėra 100 % patikima, kad jas būtų galima įdiegti į klinikinę praktiką, jų tikslumą dar reikėtų patyrinti atliekant daugiacentrinius tyrimus [25]. Mūsų pacientės diagnozę atskleidė tik histologinis operacinės medžiagos ištyrimas. Buvo patvirtinta skydliaukės papilinės karcinomos diagnozė, nustatytas naviko metastazavimas į kaklo limfmazgius, o neaiškus darinys, pastebėtas antroje kaklo zonoje dešinėje pusėje, buvo paraganglioma. Darinio histologiniame preparate buvo matomas tipinis paragangliomos vaizdas: įvairaus dydžio pagrindinių ląstelių lizdai, kuriuos supa palaikančios ląstelės. Nebuvo nustatyta naviko invazijos į kapsulę, kraujagysles, nebuvo ir mitozų, nekrozių. Imuno-histocheminis tyrimas parodė teigiamą palaikančių ląstelių reakciją su S100, teigiamą reakciją su specifiniais neuroendokrininiais žymenimis: chromograninu A ir sinaptofizinu. KI-67 proliferacijos indeksas – 3 %, taip pat buvo nustatyta neigiama ląstelių reakcija su SDHB. Pagal GAPP skalę navikas įvertintas kaip geros diferenciacijos, turintis 3,6 % metastazavimo riziką.

Diagnozavus galvos ir kaklo paragangliomą, galima pasirinkti vieną iš trijų gydymo taktikų: stebėjimą, chirurginę rezekciją, radioterapinį gydymą [3]. Pasirinkimas priklauso nuo naviko dydžio, santykio su stambiomis kraujagyslėmis, nervais, paciento amžiaus ir gretutinių ligų [2]. Esant karotidinio kūnelio ar temporalinei paragangliomai, prieš pasirenkant chirurginį gydymą būtina įvertinti navikus pagal atitinkamas klasifikacijas. Karotidinio kūnelio paragangliomos chirurginio gydymo rizikai įvertinti naudojama W. R. Shambolino klasifikacija. Ši klasifikacija yra paremta miego arterijų įtraukimu į naviką ir yra skiriamos trys klasės. Jei paraganglioma yra I–II klasės, galima tikėtis gerų chirurginio gydymo rezultatų, o esant III klasės navikui, kuris labai glaudžiai apsupa *a. carotis*, chirurginė naviko rezekcija tampa labai komplikuota ir yra didelė pooperacinio neurovaskulinio deficito rizika [6, 26]. Temporalinėms paragangliomoms vertinti taikoma U. Fiscoho sukurta klasifikacija, joje dėmesys ski-

riamas kaulinėms struktūroms, kurias įtraukia, pažeidžia navikas, šioje klasifikacijoje yra skiriamos A, B, C, D klasės su poklasiais [6]. Įprastai, esant nedideliui navikui, kai pacientas yra jaunas ir sveikas, pirmiausia pasirenkamas gydymo metodas yra chirurginė rezekcija. Tačiau prieš atliekant operaciją reikia nuosekliai ir įvairiapusiškai ištirti naviką, pasikonsultuoti su kraujagyslių chirurgais [2]. Esant karotidinio kūnelio ar vagalinėms paragangliomoms, dažnai atliekama priešoperacinė išorinės miego arterijos šakų embolizacija. Kadangi šie navikai yra gausiai vaskuliarizuoti, embolizacija sumažina intraoperacinio kraujavimo riziką [7]. Kiti radikalūs gydymo būdai yra radioterapija arba stereotaksinė radiochirurgija. Šie metodai ypač tinka tais atvejais, kai navikas yra kaukolės pamate ir operacija turi didelę galvinių nervų pažeidimo riziką. Stereotaksinė radiochirurgija taikoma paragangliomoms iki 3 cm dydžio. Kai pirmiau minėti metodai yra negalimi, skiriamas gydymas radioterapija, jos efektyvumas nėra kiek nenusileidžia chirurgijai ar stereotaksinei radiochirurgijai, tik gydymas trunka ilgiau – 5 savaites. Galvos ir kaklo paragangliomų radikalus gydymas gali sukelti komplikacijų (kraujagyslių, nervų pažeidimų), todėl seniems pacientams, turintiems gretutinių ligų, ar tiems, kuriems navikai nesukelia simptomų, galima taikyti stebėjimo taktiką, kartojant MRT ty-

rimą kas 6 (simptominiais) ar 12 mėnesių (besimptominiams pacientams). Yra publikuota nemažai tyrimų, rodančių, kad stebėjimo laikotarpiu dauguma galvos ir kaklo paragangliomų lieka tokio paties dydžio, dalis auga po 0,8–2 mm per metus, o tam tikrais atvejais navikai gali net savaime regresuoti [2]. Mūsų pacientės paraganglioma buvo gydyta chirurginės rezekcijos būdu. Kadangi buvo operuojama skydliaukės papilinė karcinoma, skydliaukė buvo pašalinta kartu su dešinės kaklo pusės limfmazgiais ir tik histologinis tyrimas parodė, kad pašalintuose audiniuose buvo paraganglioma.

IŠVADOS

Nors vaizdinių tyrimų paragangliomoms diagnozuoti netrūksta, jas galima gana lengvai vizualizuoti ultragarsu, diagnozę patikslinti KT, MRT, branduolinės medicinos tyrimais, tačiau šie navikai klinikinėje praktikoje pasitaiko labai retai, todėl jų diagnostika tampa iššūkiu. Kaip ir mūsų aprašytu klinikiu atveju, paragangliomos diagnostiką gali sutrikdyti gretutinės ligos, diagnozei pagrįsti reikalingi tyrimai ne visada yra paskiriami, nes galvos ir kaklo paraganglioma tiesiog nebūna įtraukta į kaklo darinių diferencinę diagnostiką. ♦

Gauta: 2021 03 19
Priimta spaudai: 2021 06 29

Summary

NECK PARAGANGLIOMA WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA: A RARE CLINICAL CASE

Romėna Laukienė, Gerda Mekionytė, Dmitrij Šeinin

The aim of this article is to discuss clinical presentation, diagnostics and management of head and neck paragangliomas by reviewing literature and presenting a clinical case.

Introduction. Paragangliomas are rare, slow-growing, hypervascular tumors, which are of neural crest origin. Head and neck paragangliomas make up only 3% of all extraadrenal paragangliomas. 30–40% of all paragangliomas are hereditary with the most common genetic mutations found in the Succinate Dehydrogenase family. Head and neck paragangliomas usually occur as asymptomatic, slow-growing masses in the neck.

Case presentation. A 37-year-old woman presented with a lump on the right side of the neck. Ultrasonography

showed 2 thyroid nodules and an inhomogenous mass similar to thyroid tissue on the right side of the neck next to the submandibular gland. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodule with the ultrasonographic signs of malignancy was performed and histopathological assessment showed suspicion of malignancy, possibly papillary carcinoma. Fine-needle aspiration of the mass was performed several times, but cytological evaluation was always inconclusive. On suspicion of thyroid papillary carcinoma, interpreting the mass as lymph node metastasis, total thyroidectomy with selective neck dissection was completed. Histology of surgical tissues confirmed papillary carcinoma diagnosis and revealed that the mass in right submandibular area was well differentiated extraadrenal paraganglioma.

Conclusions. There are plenty of imaging techniques to diagnose paraganglioma, it can be visualized with an easily accessible diagnostic test – ultrasonography. However, diagnostics of these tumors isn't always that simple, as seen in our case.

Keywords: head and neck paraganglioma, thyroid papillary carcinoma, extraadrenal paraganglioma.

LITERATŪRA

1. Woolen S, Gemmete JJ. Paragangliomas of the head and neck. *Neuroimaging Clin N Am* 2016; 26(2): 259–78.
2. Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and neck paragangliomas: an update on evaluation and management. *Otolaryngol–Head Neck Surg* 2016; 154(4): 597–605.
3. Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [žiūrėta 2020-11-25]. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
4. Lam AK-Y. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28(3): 213–27.
5. Williams MD. Paragangliomas of the head and neck: an overview from diagnosis to genetics. *Head Neck Pathol* 2017; 11(3): 278–87.
6. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Gläsker S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clin Sao Paulo Braz* 2012; 67(Suppl 1): 19–28.
7. Mariani-Costantini R, ed. *Paraganglioma: a multidisciplinary approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 [žiūrėta 2020-11-02]. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543227/>
8. Javidiparsijani S, Brickman A, Lin DM, Rohra P, Ghai R, Bitterman P, et al. Is regional lymph node metastasis of head and neck paraganglioma a sign of aggressive clinical behavior: a clinical/pathologic review. *Ear Nose Throat J* 2019; 145561319863373.
9. Aydoğan Bİ, Dizbay Sak S, Güllü S. Cervical paraganglioma mimicking thyroid nodule: a rare clinical case. *Case Rep Endocrinol* 2016; 2016: 8527279.
10. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, Al Maghraoui O, En-Nouali A, Bouaity B, et al. Carotid body tumors: a case series and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2017; 43: 265–71.
11. Guha A, Musil Z, Vicha A, Zelinka T, Pacak K, Astl J, et al. A systematic review on the genetic analysis of paragangliomas: primarily focused on head and neck paragangliomas. *Neoplasma* 2019; 66(5): 671–80.
12. Barbolosi D, Crona J, Serre R, Pacak K, Taieb D. Mathematical modeling of disease dynamics in SDHB- and SDHD-related paraganglioma: further step in understanding hereditary tumor differences and future therapeutic strategies. *PloS One* 2018; 13(8): e0201303.
13. de Vos B, Rijken JA, Adank MA, Hoksbergen AWJ, Bayley JP, Leemans CR, et al. A novel succinate dehydrogenase subunit B germline variant associated with head and neck paraganglioma in a Dutch kindred: a family-based study. *Clin Otolaryngol* 2018; 43(3): 841–5.
14. Rijken JA, Niemeijer ND, Leemans CR, Eijkelenkamp K, van der Horst-Schrivers ANA, van Berkel A, et al. Nationwide study of patients with head and neck paragangliomas carrying SDHB germline mutations. *BJO Open* 2018; 2(2): 62–9.
15. Withey SJ, Perrio S, Christodoulou D, Izatt L, Carroll P, Velusamy A, et al. Imaging features of succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *Radiogr Rev* 2019; 39(5): 1393–410.
16. Esmaili AA, Gilfillan M, Wormald RN. Cervical sympathetic chain paraganglioma: a rare cause of asymmetrical tonsillar enlargement. *Ear Nose Throat J* 2020; 99(4): 245–6.
17. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD. Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngol–Head Neck Surg* 2000; 122(4): 482–7.
18. Ikram A, Rehman A. Paraganglioma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [žiūrėta 2020-12-28]. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549834/>
19. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology* 2018; 72(1): 97–105.
20. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 552–65.
21. Cavenagh T, Patel J, Nakhla N, Elstob A, Ingram M, Barber B, et al. Succinate dehydrogenase mutations: paraganglioma imaging and at-risk population screening. *Clin Radiol* 2019; 74(3): 169–77.
22. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 2005; 4(1): 61–8.
23. Hoang VT, Trinh CT, Lai TAK, Doan DT, Tran TTT. Carotid body tumor: a case report and literature review. *J Radiol Case Rep* 2019; 13(8): 19–30.
24. Chahed H, Kharrat G, Bechraoui R, Marrakchi J, Mediouni A, Amor MB, et al. Ectopic thyroid tissue: unusual differential diagnosis of cervical paraganglioma. *Pan Afr Med J* 2017; 27: 43.
25. Wang Y, Li M, Deng H, Pang Y, Liu L, Guan X. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Res* 2020; 10(3): 769–80.
26. Arya S, Rao V, Juvekar S, Dcruz AK. Carotid body tumors: objective criteria to predict the Shamblin group on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7): 1349–54.