Amiloid Guatra Eşlik Eden Diffüz Yağ İnfiltrasyonu ve Skuamöz Metaplazi: Olgu Sunumu

Diffuse Lipid İnfiltration and Squamous Metaplasia Accompanying Amyloid Goiter: Case Report

Remziye EREN¹, Hamide SAYAR¹, Harun ÇIRALIK¹, Fikret EZBERCİ²

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Patoloji ve ²Genel Cerrahi Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE
Department of ¹Pathology and ²General Surgery, Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, KAHRAMANMARAŞ, TURKEY

ÖZ

Sistemik amiloidozis, Ailesel Akdeniz Ateşinin (FMF) ciddi komplikasyonlarından biridir. Tiroid bezinde, FMF'e sekonder ve bası semptomu oluşturacak düzeyde amiloid birikimi nadir görülen bir durumdur. FMF tanısıyla takip edilen 17 yaşında erkek hasta, boyun ön tarafında son 3 aydır hızlı büyüyen şişlik ve nefes darlığı şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkiklerinde tiroid bezinde bası oluşturan, diffüz hiperplazi tespit edilmesi nedeniyle total tiroidektomi yapıldı.

Total tiroidektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde parankim içerisinde follikülleri basıya uğratan, yoğun amiloid birikimi ve diffüz yağ infiltrasyonu ile birlikte tiroid dokusunda kistik alanlar görüldü. Kistlerin epitelinde skuamöz metaplazi odakları tespit edildi. Bu bulgulara göre olguya metaplazik değişikliklerin eşlik ettiği amiloid guatr tanısı konuldu. Sonuç olarak uzun süredir FMF'i olan hastalarda amiloid guatr'a metaplazik değişikliklerin de eşlik edebileceğini göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Amiloid, Tiroid hastalıkları, Ailesel Akdeniz ateşi

ABSTRACT

Systemic amyloidosis is one of the serious complications of Familial Mediterranean Fever (FMF). Amyloid accumulation secondary to FMF can cause pressure symptoms in thyroid gland rarely. A 17-year-old male patient with the diagnosis of FMF performed the complaints of dyspnea during his follow-up period. He has demonstrated a rapidly increasing mass localized in front of his neck within the last three months that was diagnosed as a diffuse, hyperplastic and pressuring thyroid gland. Total thyroidectomy was performed.

Histopathological investigation of the material obtained after thyroidectomy revealed diffuse lipid infiltration in parenchyma, intense amyloid accumulation around and between the follicles that caused pressure on the follicles, and cystic areas in the tissue. Squamous metaplasia foci in cyst epithelium were detected. Upon these findings the case was diagnosed as amyloid goiter accompanied by metaplastic variations. In conclusion, it can be appropriate to take into account the possibility that metaplastic variations could accompany amyloid goiter in patients with long-term FMF.

Key Words: Amyloid, Thyroid diseases, Familial Mediterranean fever

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan ateş ve poliseroziti (peritoneal kavite, pleura ve eklemler) atakları ile karakterize, otozomal resesif kalıtımla geçen bir hastalıktır. FMF'in en önemli sonucu organ ve dokularda, amiloid A proteinin birikimi sonucu gelişen amiloidozisdir. Bu birikim çok sayıda dokuda olduğunda sistemik, tek bir dokuda olduğunda ise lokalize amiloidoz olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca kemik iliğinde monoklonal plazma hücre artışına bağlı AL Tip amiloid birikimi primer amiloidoz; tüberküloz, osteomyelit, romatoid artrit, Crohn hastalığı, bronşiektazi, FMF gibi inflamatuvar durumlarda veya tümöre bağlı (medüller karsinom) amiloid AA proteini birikimi ise sekonder

amiloidoz olarak adlandırılmaktadır (1). Amiloid proteinin fokal mikroskopik birikimi sıklıkla sistemik sekonder amiloidozda, daha az sıklıkla da primer amiloidozda görülmektedir (2). Amiloid birikimine matür yağ dokusu da çoğunlukla eşlik etmektedir (3).

Skuamöz metaplazinin patogenezi bilinmemekle birlikte follikül epitelinde içindeki kök hücrelerden inflamasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Skuamöz metaplazi hem reaktif hem de neoplastik tiroid lezyonlarında görülebilmektedir (4).

Tiroid içerisine amiloid birikimine bağlı olarak gelişen amiloid guatra çoğunlukla yağ metaplazisi nadiren ise sku-

amöz metaplazi eşlik etmektedir. Burada FMF'e sekonder gelişen, diffüz yağ infiltrasyonu ve skuamöz metaplazinin görüldüğü bir amiloid guatr olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

FMF tanısıyla takip edilen 17 yaşında erkek hasta, boyun ön tarafında şişlik şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurmuştur. Şişlik son üç ayda giderek artmış ve nefes darlığı gelişmiştir. Hastanın 13 yıldır FMF tanısı ile takipte olduğu ve son 5 yıldır da amiloidozise bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle haftada 3 gün hemodiyalize girdiği öğrenilmiştir. Fizik muayenede her iki tiroid lobu diffüz olarak büyümüştür. Yapılan tetkiklerinde serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve TSH düzeyleri normal olarak değerlendirilmiştir. Tiroid ultrasonografisinde bilateral diffüz tiroid hiperplazisi ve sol lobda bir adet nodüler lezyon tespit edilmiştir. Bası semptomları olduğu için hastaya bilateral total tiroidektomi yapılmıştır.

Operasyonda çıkarılan tiroid materyali total olarak 351 gram ağırlığındaydı. Makroskopik incelemede; sağ tiroid 12x10x5 cm, sol tiroid 13x7x5 cm boyutunda olup kesit yüzeyleri sütlü kahverengi-sarı renkte ve nodüler görünümdeydi. İstmus ise 5x2,5x2 cm boyutunda olup kesit yüzeyinde 2x2,5 cm çapında kahverengi renkte nodüler alan saptandı. Tiroid dokusundan hazırlanan Hematoksilin-Eosin (HE) boyalı kesitlerin mikroskopik incelemesinde tiroid folliküllerinin yer yer ortadan kalktığı ve yerini diffüz matür yağ hücreleri ile parankimal, perifoliküler amorf pembe materyalin aldığı izlendi (Şekil 1). Arada kalan ve lümenlerinde kolloid izlenen tiroid follikülleri atrofik görünümdeydi. Kesitlerde ayrıca her iki tiroid lobu ve istmusda kistik yapılar görüldü. Kistlerin bazılarının

Şekil 1: Perifoliküler ve interfoliküler alanda amiloid birikimi ve diffüz yağ infiltrasyonu (H&E x40).

duvarında kanama, hemosiderin yüklü makrofajlar, lenfositler izlendi. Kistlerin lümen epitelinde, kanamalı, inflamasyonlu alanlarda ve diğer alanlarda matür-immatür skuamöz metaplazi odakları görüldü (Şekil 2 A,B). Birkaç alanda kistin duvarında ve tiroid dokusu içinde skuamöz hücrelerden oluşan küçük hücre toplulukları dikkati çekti. Skuamöz hücrelerde nükleer atipi, atipik mitoz, nekroz izlenmedi. Zeminde yoğun olarak gözlenen pembe amorf materyalin Kristal Viole ile eflatun renkte boyandığı, kongo red boyamasının polarize ışık altında elma yeşili rölfe verdiği izlendi (Şekil 3 A,B). TTF-1 ile tiroid follikül epitelinde nükleer boyanma görülürken, skuamöz metaplazi alanlarının periferinde bazı hücrelerde zayıf

Şekil 2: (A,B) Kistik alanlarda skuamöz metaplazi (2A:H&E x40, 2B: H&E x40).

Şekil 3: (A) Kongo Red ile amiloid birikiminin kiremit kırmızısı görünümü (Kongo Red x100), (B) Kongo red boyasının polarize filtre ile incelenmesinde elma yeşili rölfe veren amiloid birikimi (3B: Polarize ışık x100).

nükleer boyanma saptandı. Yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMW keratin, 34 β E12) ile skuamöz metaplazi alanlarında pozitif boyanma görülürken tirosidlerde boyanma izlenmedi (Şekil 4 A,B). Bu bulgularla hastaya FMF'e sekonder gelişen ve metaplazik değişikliklerin eşlik ettiği amiloid guatr tanısı konuldu.

Şekil 4: (A,B) Skuamöz metaplazili alanlarda 34 β E12 boyanması (A: 34 β 12 x40, B: 34 β 12 x100).

TARTIŞMA

Amiloidoz, vücudun çeşitli doku/organlarında hücreler arasında biriken fibriler protein yapısında patolojik bir maddedir (3). Primer ve sekonder amiloidozisde %30-80 oranında mikroskobik düzeyde tiroid bezinde amiloid birikimi görülmektedir (5,6). Amiloid guatr tek taraflı veya olgumuzda olduğu gibi çift taraflı olabilir (7,8). Altıparmak ve ark. 1100 FMF'li hastanın %7,6'sında sistemik sekonder amiloidoz ve %0,27'sinde amiloid guatr saptamışlardır (5). Olgumuzda FMF'e bağlı gelişen kronik böbrek yetmezliği ve amiloid guatr mevcut olduğu için sistemik amiloidozis düşündük.

Amiloid guatr, boyunda haftalar, aylar içinde hızlı büyüyen kitle olarak karşımıza çıkmaktadır (3,5). Tiroidin büyümesine bağlı olarak çevre dokulara baskı sonucunda dispne, disfaji ve horlama gibi şikayetler görülebilir (7,9). Bizim olgumuzda da boyunda hızlı büyüyen şişlik ve dispne şikayeti mevcuttu. Amiloid guatr hastalarının çoğunda tiroid fonksiyon testleri normal olup, klinik olarak ötiroiddir. Bununla birlikte nadir olarak hipotiroidizm veya hipertiroidizm olgularıda bildirilmiştir (5,9). Olgumuzda sT3, sT4 ve TSH düzeyleri normaldi.

Tiroid içinde yağ birikimi medüller karsinomda veya olgumuzda olduğu gibi amiloid guatr, lenfositik

tiroidit, Graves hastalığı gibi tümör dışı sebeplerle de görülebilmektedir (3,8). Amiloid guatra yağ dokusunun infiltrasyonu iki hipotez ile açıklanmaktadır; birincisi amiloid birikimine bağlı tiroid folliküllerinin harabiyeti sonucu hipoksi gelişmekte ve buna bağlı olarak da stromal fibroblastlar yağ hücrelerine dönüşmektedir (8). İkincisi ise amiloid birikimi kapiller damarlarda hasar yaparak hipoksi gelişmesine neden olmakta ve bu hipoksidede metaplaziye yol açmaktadır (3,8). Sonuçta her iki hipotezde de hipoksi sorumlu etken olarak görülmektedir.

Tiroid bezinde skuamöz hücreler nadir olarak görülmektedir (4,10). Skuamöz hücrelerin kaynağının ektopik timik doku, ultimobranşial cisim, tiroglossal duktus gibi embriyonik artıklar veya follikül epitelinin metaplazisi olduğuna yönelik hipotezler bulunmaktadır (4). Bond ve ark. tiroid follikül hücre kültüründe skuamoid özellikte, oldukça yüksek proliferasyon kapasitesine sahip az sayıda hücre (10⁴ hücreye karşılık 1 hücre) saptamışlar ve Hashimoto tiroiditi gibi uzun süren inflamasyon durumunda bu az sayıdaki hücrelerden metaplazi geliştiğini öne sürmüşlerdir (11). Çalışmalarda bu az sayıdaki hücrelerin bazal/kök hücre fenotipinde olduğu bildirilmiştir (12). Embriyonik artıklardan gelişen skuamöz hücre grupları tiroid loblarının lateral tarafında görülür. Bazen tiroglossal duktus artığının tiroidin istmus bölgesinde kalmasına bağlı olarak da bu alandaskuamöz hücre grupları görülebilir (13). Olgumuzda skuamöz metaplazi her iki tiroid dokusu ve istmusda kistik alanlarda odaklar halinde ve kistlerin çevresinde ise küçük gruplar olarak görülmüştür. Skuamöz metaplazi alanlarına genellikle inflamasyonun da eşlik ettiği tespit edildi. Bazal epitel keratini olan 34 β E12'nin sadece skuamöz metaplazik epitel boyanması ve bu alanlarda TTF1'in negatif olması metaplazi teorisini desteklemektedir.

Skuamöz metaplazi ayırıcı tanısında tiroid bezinin primer veya sekonder skuamöz hücreli karsinomu akla gelmelidir (4). Olgumuzda skuamöz hücrelerde nükleer atipi, nekroz, atipik mitoz, infiltratif büyüme paterni gibi malignite bulguları yoktu. Tiroidin skuamöz metaplazili kistik alanları, ince iğne aspirasyon sitolojisinin tanısında bizler için tuzak oluşturabilir. Bu tür lezyonlarda, ince iğne aspirasyon biyopsi işleminde kistik alanlara girilmesi durumunda, aspirasyon materyalindeki skuamöz hücreler malignite ya da malignite kuşkusuna neden olabilir (4). Olgumuza ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmamıştır.

Sonuç olarak FMF'e sekonder gelişen amiloid guatra nadiren de olsa metaplastik değişiklikler eşlik edebilir. Özellikle de ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan vakalarda amiloid birikimine metaplastik değişikliklerin eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Kisilevsky R:** Amyloid and amyloidosis: Differences, common themes, and practical considerations. *Mod Pathol* 1991, 4: 514-518
2. **Yildiz L, Kefeli M, Kose B, Baris S:** Amyloid goiter: Two cases and a review of the literature. *Ann Saudi Med* 2009, 29:138-141
3. **Gupta R, Arora R, Sharma A, Dinda AK:** Diffuse lipomatosis of the thyroid gland: A pathologic curiosity. *Indian J Pathol Microbiol* 2009, 52:215-216
4. **Ryska A, Ludvíková M, Rydlová M, Cáp J, Zalud R:** Massive squamous metaplasia of the thyroid gland - report of three cases. *Pathol Res Pract* 2006, 202:99-106
5. **Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Apaydin S, Ataman R, Serdengeçti K:** Amyloid goiter in familial Mediterranean fever: Report on three patients and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2002, 21:497-500
6. **Emeksiz H, Bakkaloglu S, Camurdan O, Boyraz M, Soylemezoglu O, Hasanoglu E, Buyan N:** Acute adrenal crisis mimicking familial Mediterranean fever attack in a renal transplant FMF patient with amyloid goiter. *Rheumatol Int* 2010, 30:1647-1649
7. **Villamil CE, Massimi G, D'Avella J, Cole SR:** Amyloid goiter with parathyroid involvement: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124:281-283
8. **Himmetoglu C, Yamak S, Tezel GG:** Diffuse fatty infiltration in amyloid guatr. *Pathology International* 2007, 57: 449-453
9. **Ozdemir BH, Akman B, Ozdemir FN:** Amyloid goiter in Familial Mediterranean Fever (FMF): A clinicopathologic study of 10 cases. *Ren Fail* 2001, 23:659-667
10. **Leung AH, Kort KC, Khurana KK:** Reparative change with extensive squamous metaplasia: A potential diagnostic pitfall on thyroid aspiration. *South Med J* 2010, 103:268-271
11. **Bond JA, Wyllie FS, Ivan M, Dawson T, Wynford-Thomas D:** A variant epithelial sub-population in normal thyroid with high proliferative capacity in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1993, 93: 175-183
12. **Musso-Lassalle S, Butori C, Bailleux S, Santini J, Franc B, Hofman P:** Diagnostic pitfall: Nodular tumor-like squamous metaplasia with Hashimoto's thyroiditis mimicking a sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia. *Pathol Res Pract* 2006, 202:379-383
13. **LiVolsi VA, Merino MJ:** Squamous cells in the human thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1978, 2:133-140