

# IgG4 İlişkili Hashimoto Tiroiditinde PET/BT'de Yanlış Pozitif F-18 FDG Tutulumu

False Positive F-18 FDG Finding in IgG4-related Hashimoto's Thyroiditis  
Endokrinoloji ve Metabolizma

Başvuru: 20.11.2020  
Kabul: 14.02.2021  
Yayın: 10.03.2021

Burak Andaç<sup>1</sup>, Buket Yılmaz Bülbül<sup>1</sup>, Elif Usturalı Keskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

## Özet

47 yaş erkek hasta boyunda bası semptomları ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinde hipertiroidi bulguları olmayan hastanın ek yandaş hastalığı olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede tiroidin büyümüş, sert, konturları düzensiz, palpasyonla çevre dokulara kısmi fikse olduğu saptandı. Sağ servikal 3. bölgede 1 cm'lik lenfadenomegaliler tespit edildi. Ultrasonografi (USG) incelemesinde tiroid bezi büyümüş ve yaygın heterojen yapıda saptandı. Sağ servikal 3. bölgede ise malign görünümde lenf nodu olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde hipotiroidi, anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg) yüksekliği ile beta-2 mikroglobulin ve immunglobulin G4 (IgG4) yüksekliği tespit edildi. Doku örnekleme amacı ile yapılan USG eşliğinde kalın iğne biyopsisi sonucunda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu tanısı alındı. Bunun üzerine çekilen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi(PET/CT)'de tiroide ve servikal lenf nodunda artmış F-18 Florodeoksiglikoz (18F-FDG) tutulumu saptanması üzerine tanısız ve hava yolunu açmak amaçlı isthmusektomi ve lenfadenektomi yapıldı. Nihai patolojik tanı IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi olarak raporlandı. Bu yazıda nadir görülen IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ve ayırıcı tanısının sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** *IgG4, tiroidit, pozitron-emisyon tomografi*

## Giriş

Multinoduler ve diffüz guatr, Riedel tiroiditi, anaplastik tiroid karsinomları ve tiroid lenfomaları boyunda bası semptomlarına yol açabilir. Tiroid boyutları ileri düzeyde artmış olan guatr hastalarında progresif olarak veya MNG hastalarında nodul içerisine kanamaya bağlı ani olarak trakeaya bası semptomları gelişebilir<sup>1</sup>. Riedel

## Abstract

A 47-year-old male admitted to our clinic with obstructive symptoms on his neck. He had no history of hyperthyroidism and no co-morbid disease. On physical examination, it was found that the thyroid gland was enlarged, stiff, irregular in contours, and partially fixed to the surrounding tissues by palpation. Lymphadenomegalies of 1 cm diameter were detected in the right cervical third (3rd) zone. Ultrasonography (USG) detected an enlarged and widely heterogeneous thyroid gland and a lymph node in malignant appearance in the right cervical 3rd region. Laboratory examinations revealed hypothyroidism with high anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Tg) levels in addition to elevated beta-2 microglobulin and immunoglobulin G4 (IgG4) levels. A diagnosis of lymphoplasmacytic cell infiltration was made as a result of core needle biopsy accompanied by USG for tissue sampling. Upon detection of increased Fluodeoxyglucose-18 F (18-FDG) uptake in the thyroid and a cervical lymph node on Positron-Emission Tomography and Computed Tomography (PET / CT), the patient was performed isthmusectomy and lymphadenectomy to make a definitive diagnosis and relieve pressure on the trachea. The final pathological diagnosis was reported as IgG4-related Hashimoto's thyroiditis. Herein, it is aimed to present a rare case of IgG4-related Hashimoto's thyroiditis and its differential diagnosis.

**Keywords:** *IgG4, thyroiditis, positron-emission tomography*

Sorumlu Yazar: Burak Andaç , İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
drburakandac87@gmail.com

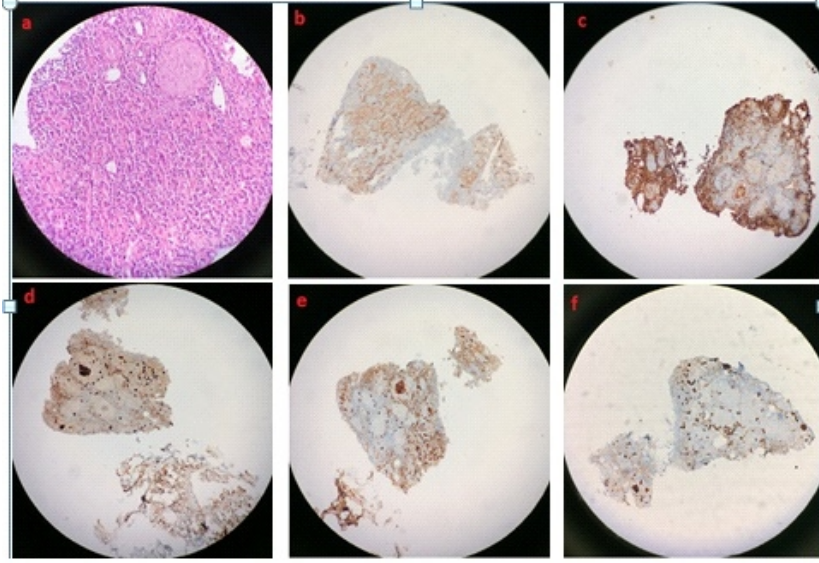
Andaç B, Yılmaz Bülbül B, Usturalı Keskin E. Igg4 ilişkili hashimoto tiroiditinde pet/bt'de yanlış pozitif f-18 fdg tutulumu. CausaPedia. 2021; 10(2): 29-35.

tiroiditi başta olmak üzere IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi semptomlara yol açan sert bir guatr ile prezente olabilir<sup>2</sup>. Tiroid lenfomasının klinik prezentasyonu genellikle boyunda ağrısız hızlı büyüyen kitledir ve genelde cerrahi sonucu tanı konulmaktadır<sup>3</sup>.

İmmunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık birçok organı etkileyen, artmış serum IgG4 düzeyi ve tipik histopatolojik bulguları olan, immun aracılıklı fibroinflamatuvar bir hastalık spektrumudur. Klinik olarak noduler kitle lezyonları veya organda diffüz şişlik olarak belirmesi ve subakut gelişimi sebebiyle maligniteyi taklit eder<sup>4</sup>. Pankreas, hepatobiliyer sistem, tükürük bezleri, orbita, lenf nodları ve tiroid etkilenebilir<sup>4</sup>. Son zamanlarda bazı Hashimoto tiroiditi olguları IgG4 ilişkili hastalık sınıfında değerlendirilse de, kesin olarak IgG4 ilişkili hastalık spektrumunda yer alıp almadığı tartışmalıdır<sup>4-6</sup>. IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi, diğer organ tutulumlarından farklı olarak, psödoneoplastik kitlesel lezyondan ziyade diffüz tiroid büyümesi ile karşımıza çıkmaktadır<sup>7</sup>. Bu hastaların tanılarını, ciddi başı semptomlarının olması ve özellikle tiroid lenfomasını taklit eden klinik ve radyolojik görünüme sahip olması nedeniyle sıklıkla tiroidektomi sonrası histopatolojik olarak konulmaktadır<sup>8</sup>. Bu yazıda tiroid lenfomasından ayırıcı tanıda zorlanılan ve PET/CT’de malign olarak değerlendirilen bir lenf nodu olan, tanı amaçlı ve klinik olarak şikayete yönelik isthmusektomi ve lenfadenektomi operasyonu yapılan; patolojik değerlendirme sonucunda ise benign lenf nodunun eşlik ettiği IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi tanısı konulan bir olguyu sunmayı amaçladık.

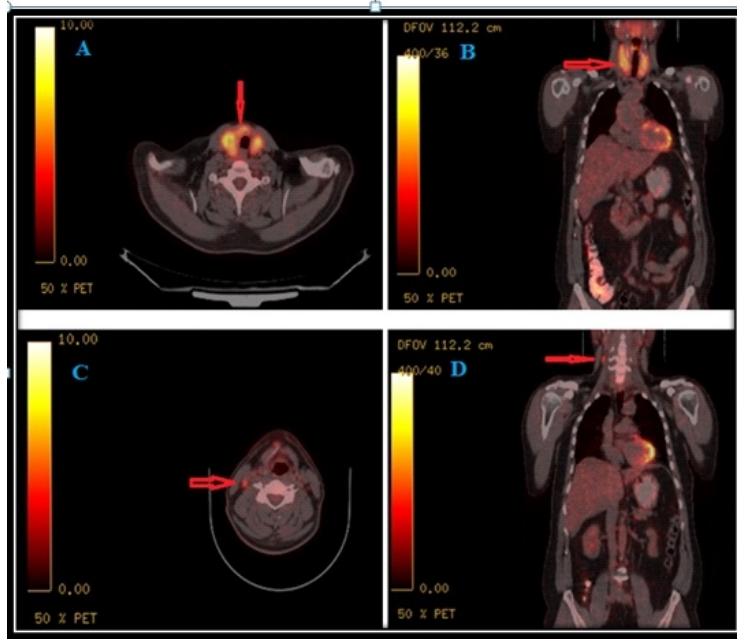
## Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşında erkek hasta, polikliniğimize yaklaşık 1 yıldır mevcut olan boyun bölgesinde ağrı, bası hissi, nefes alırken ve yutma esnasında zorlanma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesine boyun tiroid lojuna uyan bölgede palpasyonla tiroidin büyümüş, sert, konturları düzensiz, palpasyonla çevre dokulara kısmi fikse olduğu saptandı. Sağ servikal 3. bölgede 1 cm'lik lenfadenomegaliler tespit edildi. Boyun ultrasonografisinde tiroid bez boyutları artmıştı, parankim ekojenitesi belirgin heterojen, konturları lobuleydi. Ayrıca parankimde yaygın ekojenik septasyonlar ve psödonoduler görünüm mevcut olup, bulgular kronik tiroidit ile uyumluydu. Sağ servikal 3. bölgede 6x7x8 mm sferik yapılı, korteksi kalınlanmış, yağlı hilusu seçilemeyen bir adet lenf nodu tespit edildi. Laboratuvar testlerinde TSH:23 uIU/ml, (0.3-3.3 uIU/ml), sT4:0.62 ng/dl (0.6-1.6 ng/dl), sT3:3.2 pg/ml (1.4-5 pg/ml), Anti-Tg:3000 IU/ml (0-40 IU/ml), Anti-TPO:942 IU/ml (0-10 IU/ml), beta-2 mikroglobulin :2797 ng/ml (1100-2500 ng/ml) ve sedimantasyon 18 mm/saat (0-15 mm/saat) olarak bulundu. Ön planda lenfoma ve otoimmün tiroidit ön tanılarını düşünülerek, tiroid bezinden yapılan kalın iğne biyopside hem T, hem B lenfosit belirteçleri ile boyanan lenfositler ve poliklonal nitelikte plazma hücreleri görüldü. Plazma hücrelerinin bir kısmı IgG ve IgG4 pozitif (Şekil 1). Bulgular tiroidi tutan lenfoma tanısı için yeterli nitelikte olmayıp, kesin olarak lenfomanın dışlanamadığı ve kronik lenfositik tiroiditle ayırıcı tanının yapılamadığı yönündeydi.



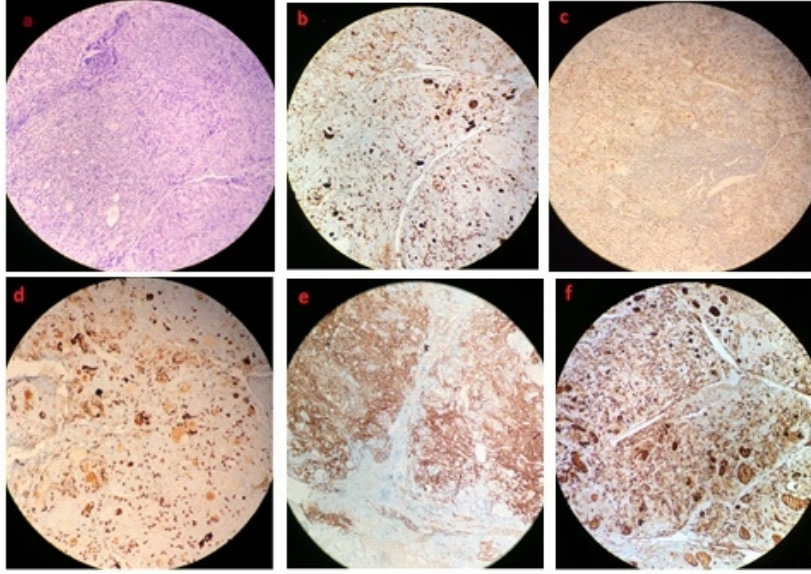
**Şekil 1** : Tiroid kalın iğne biyopsi immünohistokimyasal incelemesinde (a) Hematoksilen-Eozin boyama , (b) CD138(+), (c) IgG Suboptimal boyanma, (d) Az sayıda hücrede IgG4(+), (e) Kappa(+), (f) Lambda (+).  
(Büyütme oranları a: x400, b-f: x200)

Bunun üzerine, tiroid lenfoması ve otoimmün tiroidit ayırıcı tanısı açısından PET/CT çekildi ve serum IgG4 düzeyi görülmesi planlandı. PET/CT’de her iki tiroid lobunda artmış diffüz FDG tutulumu (SUVmax=5,0) ile sağ posterior üçgende bir adet lenf nodunda artmış FDG tutulumu izlendi (SUVmax=2,6) (Şekil 2).



**Şekil 2** : Baş, boyun PET-CT incelemede; (A,B) her iki tiroid lobunda diffüz artmış F-18 Fluorodeoksiglikoz (FDG) tutulumu (SUVmax=5.0) , (C,D) boyun sağ servikal posterior üçgende 1 adet lenf nodunda artmış FDG tutulumu (SUVmax=2.6)

Plazma IgG düzeyi: 1910 mg/dl (700-1600 mg/dl), IgG4: 3.49 g/l (0-1.25 g/l) idi. Klinik ve radyolojik bulgularla malignite dışlanamayan hastaya, levotiroksin tedavisi ile ötiroid hale getirildikten sonra isthmusektomi ve lenfadenektomi operasyonu uygulandı. Histopatolojik incelemede tiroid parankimi içinde lambda ve kappa ile poliklonal boyanan bol sayıda lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu olduğu görüldü. Plazma hücrelerinde IgG4/IgG oranının artmış olduğu ve her büyük büyütme alanında (BBA) IgG4 pozitif hücre sayısının 50'nin üzerinde olduğu tespit edildi (Şekil 3). Bulguların IG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olduğu saptandı. Tiroid çevresinde izlenen lenf nodunda ise CD20,CD3,CD5,Bcl-2,Bcl-10,CD23,CD10 ve KI67 ile reaktif foliküler hiperplazi yönünde boyanma görüldü.



**Şekil 3 :** Tiroid parankim dokusu, (a)Hematoksilen-Eozin boyama , (b) CD138 (+) plazma hücre infiltrasyonu, (c) IgG(+) plazma hücreleri, (d) IgG4 (+) plazma hücreleri (her BBA'da >50), (e) Lambda ile poliklonal boyanma, (f):Kappa ile poliklonal boyanma. (Büyütme oranı: x200)

Hastaya laboratuvar, radyolojik ve patolojik incelemeler sonucunda IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi tanısı kondu. Levotiroksin tedavisine devam edilerek takibe alındı.

## Tartışma

Hashimoto tiroiditi; kronik lenfositik tiroidit olarak da isimlendirilir ve guatr ile hipotiroidinin en sık görülen nedenlerinden biridir. Diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte fibrozis, granüler ve pembe sitoplazma içeren ve Hürthle hücre olarak isimlendirilen büyük tiroisitler ile dolaşımda tiroide ait anti-tiroid peroksidaz antikor (TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (Tg) varlığı ile tanımlanır<sup>9</sup>.

IgG4 ilişkili hastalık, çeşitli organlarda noduler lezyonlar veya diffüz şişlik ile kendini gösteren, histopatolojik olarak IgG4 salgılayan plazma hücrelerinden zengin lenfosit infiltrasyonu, storiform fibrosis ve obliteratif flebitin görüldüğü bir otoimmün hastalık spektrumudur<sup>4</sup>. 2012 yılında Uluslararası IgG4 İlişkili Hastalık Sempozyumu'nda IgG4 ilişkili sistemik hastalık terminolojisi onaylanmıştır<sup>10</sup>. Yine aynı yıl iki Japon çalışma grubu tarafından IgG4 ilişkili hastalık tanı kriterleri oluşturulmuş ve yayınlanmıştır. Bu kriterler: a) Tek ya da multipl organda diffüz/lokalize şişlik ya da kitle/nodüler lezyon varlığını gösteren klinik bulgular, b) Artmış serum IgG4 düzeylerini ( $\geq 135$  mg/dl) gösteren hematolojik bulgular, c) Histopatolojik bulgular ( 1-belirgin lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile birlikte fibrosis, 2-IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu: IgG4+/IgG+ hücre oranının  $\geq 40\%$  olması ve büyük büyütmede  $>10$  IgG4+ plazma hücresi varlığı)<sup>11</sup>.

Son zamanlarda bazı Hashimoto tiroiditi olguları ve bunun fibrotik varyantı ile Riedel tiroiditi ve bazı Graves Hastalığı olguları IgG4 ilişkili hastalık sınıfında değerlendirilmiştir<sup>5,6</sup>. Birçok otör IgG4 ilişkili tiroid hastalığı üzerine çalışmalar yapmış ve her biri tarafından ayrı tanı kriterleri öne sürülmüştür<sup>8,12,13</sup>. Ancak IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditin kesin olarak IgG4 ilişkili hastalık spektrumunda yer alıp almadığı halen tartışmalıdır<sup>4</sup>.

IgG4 ilişkili hastalık noduler kitle lezyonları veya organda diffüz şişlik ile belirti verir ve ayırıcı tanısında enfeksiyöz, inflamatuvar ve malign hastalıklar yer alır. Klinik, laboratuvar bulgular ve hatta görüntüleme yöntemleri özgün olmayıp, IgG4 ilişkili hastalığın özellikle malignitelerden ayırımını güçleştirebilmektedir<sup>14</sup>. Artmış serum IgG4 düzeyleri görece duyarlı bir laboratuvar testi olarak görünse de, IgG4 yüksekliği diğer inflamatuvar patolojilerde, malignitelerde, enfeksiyonlarda ve hatta normal populasyonun %5'inde de görülebilmektedir<sup>15</sup>. Tiroidi tutan IgG4 ilişkili olan veya olmayan kronik tiroiditler ve tiroid lenfoması ayırıcı tanısı açısından da durum benzerdir. Tiroid lenfoması ultrasonografide hipoekojen görünür ve kronik tiroidit ile ayırıcı tanısının yapılması güçtür<sup>16</sup>. Ayrıca PET/CT görüntülemeye kronik otoimmün tiroiditler ve primer tiroid lenfomasının her ikisinin de artmış diffüz 18F-FDG tutulumu göstermesi ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır<sup>17</sup>. Primer tiroid lenfoması çoğunlukla bilinen tek risk faktörü olan Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur ve ameliyat öncesi yapılan sitopatolojik tetkiklerde birbiri ile karışabilir<sup>18</sup>. Li ve arkadaşları<sup>8</sup> tarafından özellikle IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi hastalarında ciddi başı semptomları ve malignite şüphesinin daha fazla olduğu ve bu sebeple IgG4 ilişkili olmayan Hashimoto hastalarına göre daha fazla tiroidektomi operasyonu uygulandığı belirlenmiştir. Ayrıca IgG4 ilişkili sistemik hastalıkta primer tedavi yaklaşımı glukokortikoid tedavisi iken; tiroid lenfoması olgularında tedavide kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır<sup>18</sup>. Bu nedenlerle histopatolojik inceleme ile ayırıcı tanının yapılması önem arz etmektedir. Olgumuzda da sert ve büyümüş bir tiroid bezine eşlik eden lenfadenopati saptanmıştır. Ultrasonografide lenf nodunun sferik görünümü ve korteksinin kalınlanmış olması, yağlı hilusu seçilememesi, PET/CT'de lenf nodundaki FDG tutulumunun malignite ile uyumlu olması ve kalın iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi sonrası lenfoma ile otoimmün tiroidit ayırıcı tanısı yapılamaması nedeniyle, hastaya isthmusektomi ve lenfadenektomi operasyonu uygulanmıştır. Patolojik incelemede ise lambda ve kappa ile monoklonal boyanma görülmemiştir. IgG4 ilişkili hastalığın tipik özellikleriyle uyumlu olarak lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu , plazma hücrelerinde artmış IgG4/IgG oranı ve her büyük büyütme alanında >50'nin IgG4 pozitif hücre sayısı tespit edilmiştir. PET/CT'de malign olarak değerlendirilen lenf nodu ise patolojik olarak benign tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi klinik değerlendirme , ultrasonografi , PET/CT bulguları ve operasyon öncesi sitopatolojik değerlendirme ile tiroid lenfomasından kesin olarak ayırt edilemeyebilir ve kesin tanı için detaylı patolojik inceleme gerekebilir.

## Referanslar

1. Ross DS. Clinical presentation and evaluation of goiter in adults: Wolters Kluwer; (updated Oct 12,2020). Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Moutsopoulos HM. Pathogenesis and clinical manifestations of IgG4-related disease: Wolters Kluwer; (updated Oct 05,2020). Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
3. Stein SA, Wartofsky L. Primary Thyroid Lymphoma: A Clinical Review. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98 (18): 3131-38
4. Rotondi M, et al. Diagnosis of Endocrine Disease: IgG4-related thyroid autoimmune disease. Eur. J. Endocrinol. 2019;180:175-183.
5. Li Y, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Pathol Int. 2009;59:636-41.
6. Deshpande V, et al. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease. J. Clin. Pathol. 2012; 65: 725-8.
7. Sakai Y, Imamura Y. Case report: IgG4 related mass forming thyroiditis accompanied by regional lymphadenopathy. Diagn. Pathol. 2018;13:3.
8. Li Y, et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 1309-17.
9. Erbaş T, Dağdelen S. Hashimoto Tiroiditi. Türkiye Klinikleri J Endocrin. 2004;2(1):49-53
10. Deshpande V, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod. Pathol.

- 2012; 25: 1181–92.
11. Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012;22:21–30.
  12. Zhang J, et al. A classification of Hashimoto’s thyroiditis based on immunohistochemistry of IgG4 and IgG. *Thyroid.* 2014; 24: 364–70.
  13. Kawashima ST, et al. Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis. *Endocrine.* 2014;45: 236–43.
  14. Zihni FY, Keser G. Immüoglobülin G4 ilişkili hastalık. *RAED Derg.* 2014;6(2):53–61
  15. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:425–38
  16. Ota H, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid.* 2006;16(10):983-7
  17. Araz M, Çakır D. 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Other Thyroid Cancers: Medullary, Anaplastic, Lymphoma and So Forth. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(1):1-8.
  18. Watanabe N, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long term study involving 24553 patients with Hashimoto’s disease. *Br J Haematol.* 2011; 153: 236-43.