

甲状腺霍奇金淋巴瘤误诊1例

姚俊吉^{1,2}, 汪姬婵¹, 孟昕君¹, 墨跃华², 王艳华², 郎军添¹

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 201800; 2. 迪庆藏族自治州人民医院耳鼻咽喉科, 云南 迪庆 674499)

中图分类号: R739.91

霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 在我国约占全部淋巴瘤的 8.54%, 是一种少见的累及淋巴结及淋巴系统的恶性肿瘤。我国 HL 发病年龄较小, 中位发病年龄为 30 岁左右, 男性略多于女性^[1]。甲状腺 HL 极为罕见, 绝大多数原发性甲状腺淋巴瘤 (primary thyroid lymphoma, PTL) 是 B 细胞来源的非 HL。目前, 我国尚无对甲状腺 HL 的病例报道。本文报道 1 例原发于甲状腺的结节硬化型经典性 HL (nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma, NSCHL), 详细介绍该患者症状体征、病情变化、病理特点、治疗及预后, 具有临床借鉴作用。

1 临床资料

患者, 女, 33 岁, 因左颈前包块 6 个月、吞咽困难 2 个月, 2023 年 2 月 23 日就诊于上海交通大学医学院附属瑞金医院耳鼻咽喉头颈外科。患者自进食困难后, 食量减少, 体重下降约 5 kg, 且同期奥密克戎感染, 伴发热、夜间盗汗, 暂无呼吸困难、声音嘶哑、呛咳、震颤、心动过速、手脚麻木抽搐等表现。查体: 左颈前肿物, 约 5 cm × 4 cm, 质地硬, 表面尚光滑, 活动度差, 无触压痛, 无搏动感, 未扪及颈部肿大淋巴结 (图 1A)。

患者在外院已完善检查: 颈部 B 超提示左侧甲状腺下极下方不均质回声团, 范围约 40.1 mm × 19.3 mm × 29.2 mm, 形状不规则, 内部回声不均匀, 边界不清, 部分呈化脓性改变, 梨状隐窝瘘待排。双侧甲状旁腺区未见明显占位性病变。双侧颈部未见肿大淋巴结。电子喉镜示双侧声带运动正常, 双侧梨状窝未见明显瘘口。颈部增强 MRI 及增强 CT 示左颈部甲状腺周围及胸锁乳突肌内侧弥漫性软组织增

厚, 累及上纵隔 - 上胸段食管壁, 右侧气管食管沟旁有一稍大淋巴结 (图 1B)。3 月余后外院复查颈部 B 超示左侧甲状腺下极下方可见一个不均质回声包绕甲状腺, 范围约 36.1 mm × 24.5 mm × 50.2 mm, 内部回声不均匀, 边界不清, 向胸骨后方延伸, 浅层累及颈前肌群, 后外侧紧邻颈动/静脉, 后方紧邻食管, 与食管关系密切, 其内部分可见弱点状样回声。行超声下粗针穿刺, 病理结果示纤维组织增生伴少量炎性细胞浸润, 结合免疫组化标记结果和形态学特点未能提示明显恶性证据。外院考虑为梨状隐窝瘘可能, 予以抗生素为主的治疗, 患者未见明显好转。

患者至我科就诊后, 在外院影像检查基础上完善甲状腺功能、甲状旁腺功能、各项肿瘤标志物、自身免疫疾病相关抗体检查, 均在正常范围内; 血 T-spot 阴性, 肿物穿刺液分枝杆菌培养 8 周阴性。根据影像、化验、病理等辅助检查, 经我院耳鼻咽喉头颈外科、影像科、病理科、肿瘤科等多学科团队会诊后, 考虑可能为食管瘘, 恶性肿瘤不能排除, 为明确肿物来源及病理, 建议行肿物探查术。患者 2023 年 2 月 27 日行左颈部肿物探查及部分切除术, 术前留置胃管, 术中见舌骨下肌群及胸锁乳突肌肌肉组织致密、增厚、质硬, 严重粘连并瘢痕化, 边界不清, 解剖结构不清, 未见肿瘤包膜等明确界限; 甲状腺左叶及胸骨甲状肌被肿瘤样增生组织包绕、融合, 界限不清, 左侧气管食管沟增生组织浸润严重, 食管侧后壁较多肉芽组织。仔细清理肉芽组织后, 见深面食管左侧壁瘘口, 予以缝合封闭; 术中未见明显肿大淋巴结。切除甲状腺左叶及周围肿瘤样组织送病理检查。

术后病理结果仍未能明确病变性质, 考虑纤维胶原化结构伴肉芽组织生成。免疫组化: 梭形细胞 S-100 (-), Desmin (-), SMA (+), CD34 (-),

第一作者简介: 姚俊吉, 女, 博士, 主治医师。
通信作者简介: 郎军添, 男, 博士, 主任医师。

STAT-6(-), GFAP(-), AE1/AE3(-), WT-1(+), PGM-1(-), Ki-67(1%+)。为进一步排除特殊病原体感染可能,检测抗酸(-)、网染(+)、PAS(-)、六胺银(-)、偏光(-),真菌快染(-)、弹力纤维(-)。PCR-分歧杆菌菌种鉴定、多种病原体核酸检测、EB病毒及巨细胞病毒DNA定量均未发现异常。

术后2周颈前肿物迅速复发生长,患者出现呼吸困难,Ⅱ度喉梗阻,我院复查颈部CT:双侧颈部及左侧甲状腺区见不规则团片、结节状软组织密度影,与邻近软组织分界不清。气管受压右移,食管上段管壁不规则增厚,气管内有隆起新生物,几乎完全阻塞气管(图2),于2023年4月4日行气管切开术,并留置胃管。

经反复多次病理会诊及讨论,最终病理诊断可见纤维组织增生伴多量淋巴细胞、浆细胞、粒细胞及组织细胞浸润,其中有散在极少量形态不典型大细胞,行免疫组化标记辅助进一步判断,结果提示形态不典型大细胞表达PAX5及CD30,不表达CD20,CD68及T细胞标记,支持经典性HL(classic Hodgkin lymphoma, cHL)诊断,符合结节硬化型(图3)。

患者进一步完善PET/CT、骨髓穿刺等全身评估,确定为ECOG 2分,AAⅡ期。予以ABVD化疗(长春新碱1.78 mg,达卡巴嗪476 mg,博来霉素1.5万单位,多柔比星脂质体20 mg)。化疗4个疗程后呼吸困难、吞咽梗阻等症状完全缓解,予以拔除

胃管,封闭气管造口。2023年9月27日完成末次化疗评估,前纵隔残留小结节影。2023年10月13日予以赛帕利单抗240 mg免疫治疗。2023年10月16日起行放疗,具体方案为:双颈+左锁骨下+左内乳+前纵隔30 Gy/15Fx,2023年11月3日患者完成放疗全程,肿瘤完全缓解(图4)。

2 讨论

HL分为结节性淋巴细胞为主型HL(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)和HL。cHL约占HL的90%,特征为肿瘤细胞里德-斯特恩伯格(Hodgkin Reed-Sternberg, HR-S)细胞与异质性非肿瘤炎性细胞混合存在,HR-S细胞中CD30高表达且下游NF-kappaB通路持续性激活^[2]。90%的HL以淋巴结肿大为首发症状,以颈部淋巴结和锁骨上淋巴结常见。病理检查是确诊及分型的金标准,选择病变淋巴结或结外病灶切除活检,尤其是增长迅速、饱满、质韧的肿大淋巴结。因组织中HR-S细胞与大量的异质性非肿瘤炎性细胞混合存在,故应尽量选择受炎症干扰较小部位的淋巴结,对于纵隔或深部淋巴结可以考虑行粗针穿刺多条组织活检以明确病理诊断^[3]。

cHL在组织中存在HR-S细胞的基础上,还具有独特的病理特征,表现为在炎症细胞和反应性细胞所构成的微环境中散在分布少量R-S细胞及变异型R-S细胞。典型R-S细胞为体积大、胞质丰富,双

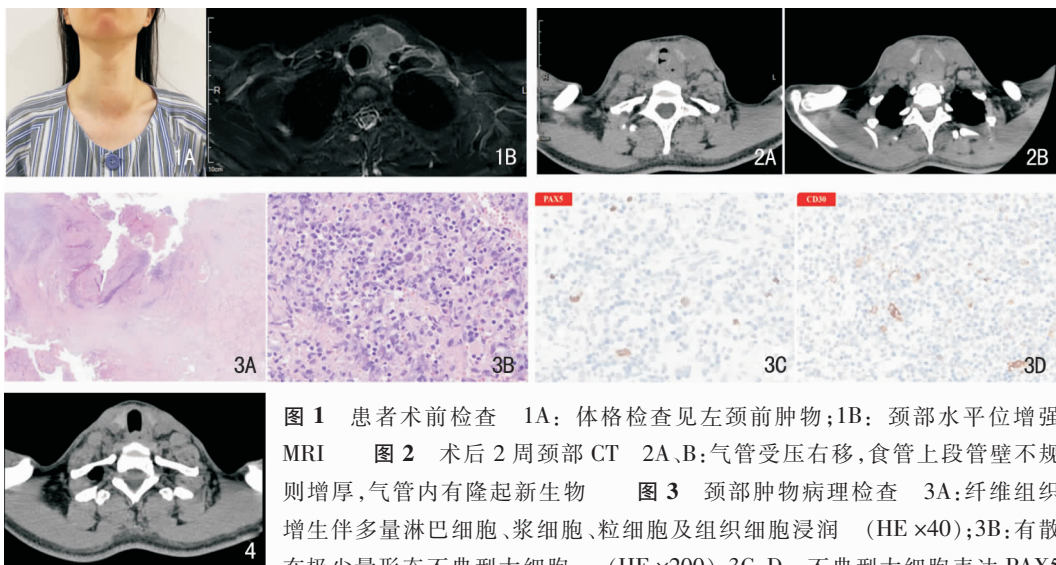


图1 患者术前检查 1A: 体格检查见左颈前肿物;1B: 颈部水平位增强MRI 图2 术后2周颈部CT 2A、B:气管受压右移,食管上段管壁不规则增厚,气管内有隆起新生物 图3 颈部肿物病理检查 3A:纤维组织增生伴多量淋巴细胞、浆细胞、粒细胞及组织细胞浸润 (HE×40);3B:有散在极少量形态不典型大细胞 (HE×200);3C、D: 不典型大细胞表达PAX5

及CD30,不表达CD20,CD68及T细胞标记 (免疫组化×200) 图4 患者治疗6个月后复查颈部CT示气管内新生物已消退,食管及剩余甲状腺结构清晰

核或多核巨细胞,核仁嗜酸性,大而明显。诊断 HL 应常规进行免疫组织化学评估,cHL 常表现为 CD30 (+)、CD15 (+/-)、PAX5 (弱+)、MUM1 (+)、CD45 (-)、CD20 (-/弱+)、CD3 (-)、BOB. 1 (-)、OCT2 (-/+),部分患者 EBVEBER (+)^[4]。

本例患者最终病理诊断 NSCHL,是 cHL 的 4 个亚型之一,其特点是至少有一个结节周围有胶原带,并且 HRS 细胞具有陷窝细胞形态^[5]。NSCHL 约占所有 cHL 的 70%, (约占 HL 的 63%,淋巴瘤的 5.38%),发病高峰年龄为 15~34 岁,80% 的发病部位为纵隔,脾脏、肺、骨、骨髓、肝脏也可受累;约 40% 的病例有 B 型症状^[2-3]。大体标本中,病灶淋巴结的切面呈灰白色、鱼肉样、结节状,纤维组织围绕结节。目前尚缺少对结外发病 NSCHL 的大体标本形态的标准化描述。

NSCHL 是少见的淋巴瘤类型,结外发病,如本例患者甲状腺来源的 HL 尤为罕见。一方面,头颈部的 HL 约占所有 HL 病例的 1%,大多数发生于 Waldeyer 环^[6];另一方面,淋巴瘤占甲状腺恶性肿瘤的 5%,绝大多数 PTL 是 B 细胞来源的非 HL^[5-9]。甲状腺 HL 少见,占有甲状腺恶性肿瘤的 0.6%~5%,结外淋巴瘤的 2%~7%,鲜有报道及研究^[10-13]。在全球多个血液病治疗中心,10~30 年的病例回顾中,甲状腺 HL 均不足 10 例。Vita 等^[14] 2010 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日收治确诊 11 例 PTL 患者。Wang 等^[15] 检索 1990—2005 年马萨诸塞州总医院手术及会诊甲状腺 HL 病例 5 例;搜索了 1962—2005 年的英文文献,仅发现了 16 例原发性甲状腺 HL。甲状腺 HL 存在细针穿刺(fine needle piercing, FNA)诊断准确性相对较低的问题。Iyengar 等^[16] 回顾 1967—2007 年德克萨斯大学安德森癌症中心治疗的 3 500 例 HL 患者,其中 39 例原发头颈部,8 例为原发甲状腺 HL,其中 2 例 IV 期患者治疗后出现复发。Akhtar 等^[17] 搜索沙特阿拉伯王国利雅得费萨尔国王专科医院 1975—2018 年 3 275 例 HL 患者,其中 29 例头颈部 HL,仅 1 例原发于甲状腺;并搜索截止至 2018 年 2 月 14 日相关文献,找到甲状腺 HL 报道 39 例,值得注意的是其中 61.5% 的病例为结节性硬化型。在现有报道的文献中,经规范治疗后,80% 以上的甲状腺 HL 患者完全缓解。目前,我国尚无对甲状腺 HL 的病例报道,血液科诊疗中,依赖病理结果,注重分型,对体征、大体标本表现鉴别较少。而对于头颈部发病的 HL,耳鼻咽喉头颈外科医生有必要掌握其特殊的临床表现,

避免误诊。

甲状腺 HL 通常表现为迅速增大的甲状腺腺体或甲状腺肿块,肿块可压迫或浸润周围颈部器官引起相关症状,约有一半的患者可出现气道或食管梗阻^[15-17]。此外,肿瘤中弥漫纤维化和硬化组织,难以捕捉 R-S 细胞,易被误诊为反应性而非恶性^[10]。有报道将甲状腺 HL 误诊为 Riedel's 甲状腺炎,文中指出穿刺活检在甲状腺 HL 诊断中有局限性,认为必须进行手术获取足量组织以明确诊断^[18]。Ewelina 等也详细论述甲状腺 HL 作为罕见疾病,其病理诊断的困难性,准确的术前诊断可避免甲状腺全切术,但在急性气道阻塞的病例中,病灶切除手术非常重要^[19]。患者一经确诊为甲状腺 HL,经过综合治疗后,通常预后良好;因 HL 治疗方法的不断进步,目前患者均可达到完全缓解。

回顾患者病程,从首次就诊到明确诊断,耗时约 6 个月,诊断过程中曾与多种疾病相鉴别,期间患者先后出现食管及气道梗阻,予以留置胃管、气管切开,极大地影响患者生活质量。因肿瘤侵犯食管,患者外院就诊以及我院第一次多学科团队会诊曾考虑食管瘘等造成局部感染,但患者局部无明显红、肿、热、痛,切除大部分肿物且留置胃管后,肿物迅速复发生长,并阻塞气管,表现出明显的侵袭性,与食管瘘的临床表现不符。因病灶中大量的炎性背景及肉芽组织生成,曾考虑为特殊感染原所致,完善各项病原体检测,均未得到阳性感染依据。患者初始 B 超检查提示肿物来自左侧甲状腺下极下方,以及表现出的侵袭性,需考虑甲状腺未分化癌或甲状旁腺来源肿瘤可能,但反复测定患者甲状腺功能、甲状旁腺功能,均在增长范围内,且在病理诊断过程中,相关免疫组化等结果不符合甲状腺未分化癌、甲状腺髓样癌和甲状旁腺癌。术中见肌肉组织弥漫病变,考虑自身免疫疾病,但患者各项肿瘤标志物、自身免疫疾病相关抗体均在正常范围内。此外,结合增强 CT、增强 MRI 以及病理特点,对软组织肉瘤、肌纤维母细胞瘤、炎性假瘤等罕见的头颈部肿瘤也进行了充分的鉴别诊断^[20]。

此外,值得注意的是,因患者食管梗阻,进食困难,造成体重下降,且同期奥密克戎感染,同样出现发热、盗汗,使其 HL 相关 B 症状难以确定,对诊断造成一定干扰。我院对该患者多次组织多学科团队会诊,在颈部肿物探查术后,病理诊断困难,并出现喉梗阻,复查颈胸部 CT 时发现患者存在纵隔内占位,经胸外科、心外科讨论后,因位置与心包分界不

清,活检困难,且考虑应与颈部肿物同源,故仍以颈部肿物标本作为诊断依据。此时考虑患者存在颈部及纵隔2处占位,并结合年轻女性这一特征,淋巴瘤应为首要考虑的诊断^[8]。经淋巴瘤病理科专家及血液科专家讨论,最终确诊为 NSCHL。

颈前部解剖复杂,重要结构有甲状腺、甲状旁腺,纵形走形的颈动/静脉、迷走神经、膈神经、交感干、气管及食管,致使颈部肿物来源具有多样性,且容易累及多器官,对患者生命带来极大威胁,故需要更全面的诊断、鉴别诊断。当患者具有年轻、同时存在纵隔及颈部肿物这些要素时,应高度怀疑 HL。甲状腺 HL 极其罕见,缺少发病机制的研究,需要更多病例来观察病情的发展过程。

综上所述,甲状腺 HL 是一种罕见的淋巴瘤来源及类型,表现出结外广泛浸润,局部侵袭性强,大体观不典型,因其结外发病,无法探查典型病变淋巴结。且因瘤体中炎症背景显著,瘤细胞少,病理诊断难度高。本病例给我们提出警示,年轻患者如果表现为颈部具有侵袭性的、类炎性肿物,应当谨慎诊断,以防误诊。

参考文献:

[1] 李小秋,李甘地,高子芬,等. 中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10 002 例分析[J]. 诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115.

[2] Nishikori M. Hodgkin lymphoma[J]. Rinsho Ketsueki, 2019, 6(5):447-452.

[3] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(7):707-735.

[4] Compagno J, Oertel JE. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases[J]. Am J Clin Pathol, 1980,74:1-11.

[5] Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2000,24:623-639.

[6] Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, et al. Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients[J]. Natl Cancer Inst Monogr,1973,36:291-301.

[7] Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma

[J]. Semin Oncol, 1999,26:316-323.

[8] Sun H, Ma J, Chen Y, et al. Primary thyroid lymphoma-report of four cases and literature review[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2023,16(5):99-107.

[9] 郭仁彬,李秋菊,伍希,等. 15 例原发性甲状腺淋巴瘤的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(4):81-85.

[10] Forconi F, Bocchia M, Marconcini S, et al. CD30 positive (non-nanaplastic) peripheral T-cell lymphoma of the thyroid gland[J]. Haematologica, 1999,84(10):946-948.

[11] Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases[J]. Cytojournal, 2005,2:21.

[12] Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases[J]. Am J Surg Pathol,2000,24(5):623-639.

[13] Aozasa K, Tsujimoto M, Sakurai M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Osaka, Japan[J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1985,21(4):487-492.

[14] Vita O, Dema A, Barna R, et al. Primary thyroid lymphoma: A retrospective-observational study in a single institutional center[J]. Medicina (Kaunas),2024,60(3):476.

[15] Wang SA, Rahemtullah A, Faquin WC, et al. Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature[J]. Mod Pathol,2005,18(12):1577-1584.

[16] Iyengar P, Mazloom A, Shihadeh F, et al. Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites: characteristics and outcomes[J]. Cancer, 2010,116(16):3825-3829.

[17] Akhtar S, Khafaga Y, Edesa W, et al. Hodgkin lymphoma involving extranodal sites in head and neck: report of twenty-nine cases and review of three-hundred and fifty-seven cases[J]. Hematology, 2021,26(1):103-110.

[18] Young KS, Cunniffe HA, Ali Z, et al. Classical Hodgkin's lymphoma masquerading as Riedel's thyroiditis[J]. BMJ Case Rep, 2022,15(2):e247097.

[19] Szczepanek-Parulska E, Szkudlarek M, Majewski P, et al. Thyroid nodule as a first manifestation of Hodgkin lymphoma-report of two cases and literature review[J]. Diagn Pathol,2013,8:116.

[20] Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation[J]. Neuroimaging Clin N Am,2003,13(3):371-392.

(收稿日期:2024-07-16)

本文引用格式:姚俊吉,汪姬婵,孟昕君,等. 甲状腺霍奇金淋巴瘤误诊1例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(4):98-101. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524278