

甲状腺髓外浆细胞瘤1例并文献复习

王丰厚¹, 郝晓梦¹, 张晓芳^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医院, 山东 济南

²山东大学基础医学院, 山东 济南

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

目的: 通过对原发于甲状腺的髓外浆细胞瘤的病例报道并且进行相关的文献检索及复习, 提高临床医师对该疾病的认识和诊断水平。方法: 患者为中老年男性, 因发现甲状腺结节20余年伴喘憋、声嘶20余天收入院。经B超检测并行甲状腺细针穿刺, 后随即进行甲状腺切除术和相关病理诊断。结果: 镜下可见细胞有丰富的嗜碱性细胞浆, 细胞核偏位, 无核仁, 可见核周空晕, 免疫组化结果显示CD79a(+)、CD38(+)、kappa(+)、CK(-)、TTF-1(-)、CD138(-), 病理诊断为甲状腺髓外浆细胞瘤。术后各项指标恢复正常, 未行辅助治疗, 随访3年无复发。结论: 髓外浆细胞瘤多数发生在包括眼部、小肠和腮腺等软组织在内的消化道及头颈部等部位中。原发于甲状腺的髓外浆细胞瘤较为罕见, 在诊断时应与甲状腺髓样癌及其他发生于甲状腺的淋巴造血系统疾病进行鉴别, 鉴别方法大多采用免疫组织化学染色检查来进行。

关键词

甲状腺, 浆细胞肿瘤, 髓外浆细胞瘤, 头颈部

Thyroid Extramedullary Plasmacytoma: A Case Report and Literature Review

Fenghou Wang¹, Xiaomeng Hao¹, Xiaofang Zhang^{1,2*}

¹Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

²Basic Medicine of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Objective: To improve the diagnostic level of primary thyroid extramedullary plasma cell tumor

*通讯作者。

文章引用: 王丰厚, 郝晓梦, 张晓芳. 甲状腺髓外浆细胞瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1982-1987.
DOI: 10.12677/acm.2023.132275

by case report and literature search and review. **Methods:** The patient was an elderly male who was admitted to the hospital due to thyroid nodules for more than 20 years with wheezing and hoarseness for more than 20 days. B-mode ultrasonography and fine-needle thyroid puncture were performed, followed by thyroidectomy and pathologic diagnosis. **Results:** Microscopically, the cells showed abundant basophil cytoplasm, dislocated nuclei, no nucleoli, and perinuclear halos. Immunohistochemical results showed CD79a(+), CD38(+), kappa(+), CK(-), TTF-1(-), CD138(-), and pathological diagnosis was extramedullary plasmacytoma. All indexes returned to normal after surgery, no adjuvant therapy was performed, and no recurrence was observed for 3 years. **Conclusion:** Extramedullary plasmacytoma mostly occurs in the digestive tract, head and neck, including soft tissues such as eyes, small intestine and parotid gland. The primary thyroid extramedullary plasmacytoma is rare, and needs to be differentiated from medullary thyroid carcinoma and other lymphohematopoietic system diseases, which can be differentiated by immunohistochemical staining and morphological observation.

Keywords

Thyroid, Plasma Cell Tumor, Extramedullary Plasmacytoma, Head and Neck

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

浆细胞瘤(plasmacytoma)是一类涉及软组织或骨组织的浆细胞异常增殖性肿瘤性病变,孤立性和多发的浆细胞瘤均可见[1] [2]。髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP)是一种少见的浆细胞瘤,占有浆细胞肿瘤的2%左右,大多发生在头颈部或消化道等软组织中,原发于甲状腺的髓外浆细胞瘤罕见[1] [2] [3] [4]。本文报道山东大学齐鲁医院(本院)收治的1例发生于甲状腺的髓外浆细胞瘤患者报道如下,并结合相关文献进行回顾和分析,以期为该疾病的临床诊疗提供参考。

2. 临床资料

患者,男,60岁,因“甲状腺结节20年,结节增大半年伴憋气、声嘶20天入院”。体格检查显示“双侧甲状腺弥漫性增厚、肿大,以右侧甲状腺为著,甲状腺质地硬韧,活动性差”。B超检查示“甲状腺双侧弥漫性增大,且血流变化较丰富”。甲状腺各项功能均正常。行甲状腺细针穿刺(Fine needle aspiration, FNA)检查。

FNA标本镜下所见:在淋巴细胞、浆细胞等背景上可查见少许滤泡结构,可见毛玻璃样细胞核及核沟,个别细胞可疑核内包涵体。FNA报告为“桥本氏甲状腺炎背景上查见意义不明的甲状腺滤泡上皮细胞”(图1(A),图1(B))。随后,行甲状腺全切并淋巴结清扫。

术后大体所见:右叶及峡部:总体积 $13 \times 6 \times 7$ cm,切面灰白灰黄,质韧,部分质软,质软区多结节状。左叶:体积 $7 \times 4 \times 3.5$ cm,切面灰红灰黄,质实较韧。标本经甲醛固定、常规脱水机脱水、石蜡包埋后以 $4 \mu\text{m}$ 厚度连续切片。切片组织脱蜡,经苏木精、伊红染色,二甲苯透明后封片,光镜观察肿瘤组织结构及特点。

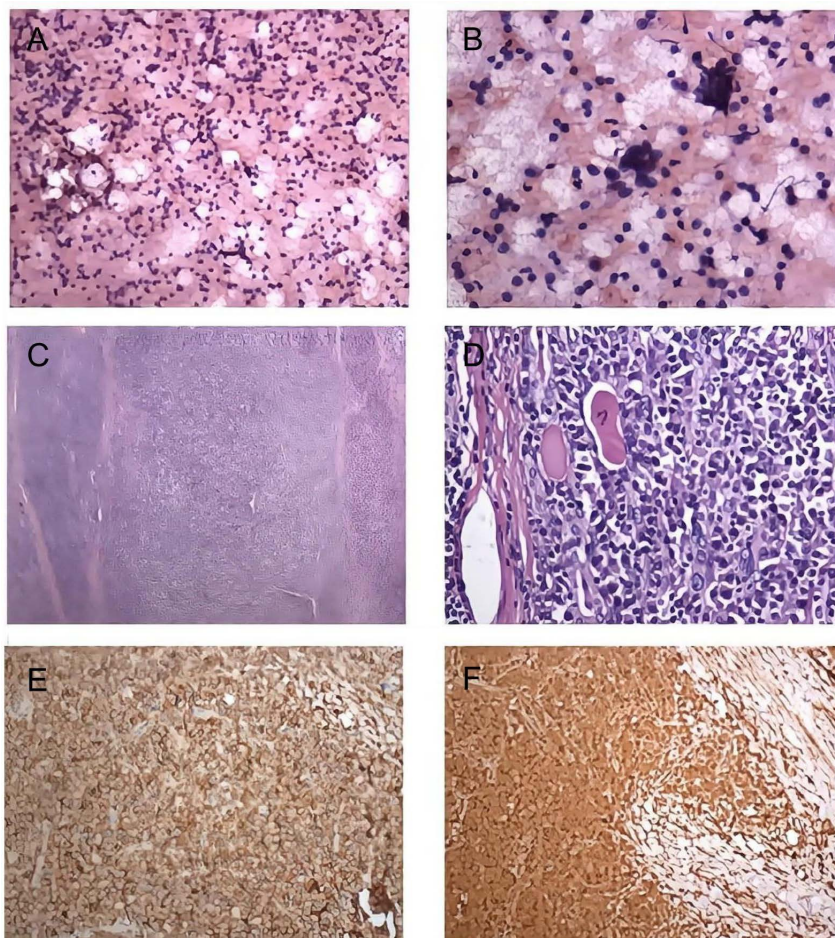
镜下所见:右叶及峡部滤泡结构被破坏,肿瘤呈多结节状,弥漫浸润甲状腺组织,细胞排列松散,部分区域似有腺管状结构。高倍镜发现肿瘤细胞呈多角形或椭圆形,核偏位,细胞核核膜清楚,染色质

粗颗粒状，部分可见明显核仁，胞浆嗜双色性(图 1(C)，图 1(D))。

免疫组化结果: CD79a(+)、CD38(+)、kappa(+)、CK(-)、TTF-1(-)、Syn(-)、CgA(-)、PAX5(-)、CD20(-)、Calcitonin(-)、CD138(-)。(图 1(E)，图 1(F))

病理诊断: (右叶及峡部)甲状腺髓外浆细胞瘤。(左叶)桥本氏甲状腺炎。

术后各项指标恢复正常，未行辅助治疗，随访 3 年无复发。



图注: (A) 甲状腺 FNA 标本, 可见较多淋巴细胞和浆细胞(200 \times , H&E); (B) 甲状腺 FNA 标本可见微滤泡结构(400 \times , H&E); (C) 甲状腺全切术后可见甲状腺滤泡被破坏(40 \times , H&E); (D) 浆细胞样细胞(400 \times , H&E); (E) 免疫组织化学: CD38 阳性(100 \times); (F) 免疫组织化学: kappa 阳性(100 \times)。

Figure 1. Schematic diagram of FNA specimen, postoperative routine pathology and partial immunohistochemical microscopy

图 1. FNA 标本、术后常规病理及部分免疫组化镜下示意图

3. 讨论

浆细胞瘤(plasmacytoma)是一类浆细胞单克隆异常增殖性疾病,可根据异常增殖的部位不同,将浆细胞瘤分为三类,分别为起源于多种不同部位浆细胞的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM);起源于骨髓浆细胞的骨孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytoma of the bone, SPB)和起源于所在黏膜表面浆细胞的髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP) [5]。

SPB 与 MM 统称为髓内浆细胞瘤。髓内浆细胞瘤是由单克隆异常增殖的浆细胞所引起的原发于骨组织的溶骨性损害[6]。SPB 常发生于中位年龄为 55 岁的中年男性群体中, 占有浆细胞肿瘤的 10%, 约 3/4 的病例可能进展为 MM [7]。SPB 发生于骨骼系统的任何部位, 常侵犯颅骨、脊椎骨、锁骨、肋骨和骨盆, 其中以胸椎最常受累, 较少累及长骨及肘膝关节以下骨骼[8] [9]。SPB 的骨质破坏常为单一性的, 因骨质破坏引起的疼痛可同时伴有周围软组织的肿胀。部分椎体受累的病例还可能存在着感觉运动障碍等脊髓或神经根受压迫症状[10]。极少数 SPB 患者可伴随 POEMS 综合征等全身性多系统损害症状和体征[11]。因此在进行疾病评估时, 应该同时考虑到 M 蛋白和皮肤改变、内分泌系统病变、多发性神经系统病变和器官肥大等情况[11]。MM 约占血液系统恶性肿瘤的 10%, 中位年龄为 65 岁, 小于 3% 的患者是于 40 岁以下就诊[12]。MM 可表现为血液中单克隆免疫球蛋白异常增殖、多发性骨皮损和骨髓浆细胞浸润。SPB 可损害多个器官系统, 导致多器官功能衰竭[13]。有研究表明, 多发性骨髓瘤患者的病发早期常出现骨痛。目前, 临床尚未阐述清楚这一早期症状发生的具体机制, 考虑其可能与成骨细胞受到抑制、破骨细胞受到刺激等因素有关[14]。而且当患者伴有程度不同感染、贫血、乏力等非特征性临床表现时, 容易被误诊为腰肌劳损等疾病[15]。

EMP 是一种罕见的浆细胞肿瘤, 仅占有浆细胞瘤的 4% 左右, 发病年龄多为 50~70 岁, 男性患者多于女性患者, 约 80% 的 EMP 发生于头颈部, 例如腮腺、眼眶、结膜、鼻咽部等; 其次的发病部位是消化道, 其中以小肠居多; 还可见于乳腺、膀胱、睾丸和肺等少见部位[4] [16] [17] [18] [19]。EMP 大多是单发性肿物, 也有多发性肿物的报道。EMP 没有像 MM 引起的高血清钙水平、贫血、骨破坏和肾功能损害等特殊的临床表现和全身症状。EMP 一般表现为无意间发现的肿块或肿块所在部位因受推挤、压迫所引起的相关改变, 如发生在咽喉所致的声音嘶哑、呼吸困难; 发生于鼻咽部所致的鼻塞和嗅觉减退等。由此可见, EMP 的临床表现主要与其所在的发病部位和肿瘤的大小有关[20] [21]。EMP 主要依靠影像学 and 病理检查相结合来进行诊断。Wax 等曾报告了使用 FNA 诊断 EMP 的情况[22]。但在大多数情况下, FNA 所获取的肿瘤组织及细胞成分较少, 且不完整, 难以满足组织学诊断和免疫组织化学染色的需要。因此, 通过完整的手术切除或内镜下活检来获得足够的组织成分对 EMP 的诊断来说是至关重要的[23]。本病例作为罕见的原发于甲状腺的髓外浆细胞瘤, 仅占髓外浆细胞瘤的 1% [3] [18]。截止目前, 文献报道的甲状腺原发浆细胞瘤仅有 100 余例[24] [25]。在病理诊断过程中, EMP 的镜下形态与多发性骨髓瘤相似。肿瘤细胞弥漫浸润甲状腺组织, 或形成片状或较大结节状。细胞形态可表现为成熟型、浆母细胞型或多形性型。成熟型的细胞形态类似正常浆细胞, 细胞卵圆形, 有丰富的嗜碱性细胞浆, 细胞核偏位, 染色质呈“轮辐状”, 无核仁, 可见核周空晕; 浆母细胞型细胞核染色质细腻, 核浆比例高, 核仁显著。多形性型细胞可呈多核或多个分叶, 细胞体积较大。多数病例不表达 CD19 和 CD20, 但表达 CD38、CD79a、CD138 和 CD56。大多数同时表达重链和轻链, 少数仅表达轻链[26]。

在 FNA 标本中, 由于髓外浆细胞瘤细胞黏附性差、核偏位, 常被误诊为髓样癌。浆细胞样髓样癌在细针穿刺标本中较常见, 通常细胞核偏位, 胞浆丰富, 呈嗜酸或者嗜双色性。细胞核呈圆形、卵圆形或多形性, 但染色质可呈现典型的椒盐样。由于二者均可见淀粉样变性, 故常难以鉴别[27] [28]。临床髓样癌可见癌胚抗原(CEA)和降钙素(Calcitonin)升高。通过细胞蜡块进行免疫组织化学, 可提高诊断确诊率。髓样癌标本通常 CEA、降钙素、Syn 和 CgA 呈阳性表达, TTF-1 可呈阳性, 但甲状腺球蛋白(TG)常呈阴性表达。

组织形态学上, 髓外浆细胞瘤需与其他淋巴造血系统疾病、髓样癌、反应性增生的浆细胞肉芽肿等相鉴别[29]。淋巴造血系统疾病主要为弥漫大 B 细胞淋巴瘤和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT 淋巴瘤)。弥漫大 B 细胞淋巴瘤和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的免疫组织化学染色均表现 CD45、CD19 和 CD20 阳性表达, 当伴有浆细胞分化时, CD138 和 CD38 可不同程度阳

性, 但 kappa 链及 lamda 链常不表现为单克隆模式。根据免疫组织化学表型可进行两者之间的鉴别诊断。同样, 如上文所述, 髓样瘤与髓外浆细胞瘤的形态学特征存在一定相似性, 根据形态学进行鉴别有困难, 但两者之间的免疫组织化学表型存在明显差异, 通过进行免疫组化检测也可有效提高两者鉴别的准确性。髓外浆细胞瘤与反应性增生的浆细胞肉芽肿可通过肿瘤区域细胞是否为单克隆增生进行鉴别。髓外浆细胞瘤是源于 B 淋巴细胞单克隆性增生的肿瘤, 而由炎症反应性增生的浆细胞肉芽肿中的浆细胞为多克隆增生, 即在反应性增生的浆细胞肉芽肿的 kappa 链和 lamda 链均呈阳性表达。本病例根据镜下所见肿瘤排列及细胞形态, 结合免疫组织化学结果(CK 阴性, CD138、CD38 强阳性, kappa 链阳性, 但 lamda 链阴性)对于浆细胞单克隆模式的强烈提示, 可以诊断为原发于甲状腺的髓外浆细胞瘤。

甲状腺原发髓外浆细胞瘤确诊后, 大多数行甲状腺腺叶切除或者甲状腺全切。头颈部髓外浆细胞瘤因对放疗具有高敏感性, Caers 等研究认为放射治疗是治疗髓外浆细胞瘤的标准方法, 进行放疗的患者其预后相对较好[30] [31]。近期也有研究显示约 15%的髓外浆细胞瘤会进展为多发性骨髓瘤, 这一结果可能提示部分髓外浆细胞瘤患者的预后较差, 所以有必要对髓外浆细胞瘤患者进行长期的随访, 以确定治疗效果和及时更换治疗方案[32]。

参考文献

- [1] 王思敏, 张晗, 王书兴, 等. 鼻咽部髓外浆细胞瘤 1 例[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(9): 11.
- [2] Zhang, Q.-Y., Li, T.-C., Lin, J., He, L.-L. and Liu, X.-Y. (2021) Coexistence of Cervical Extramedullary Plasmacytoma and Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 7110-7116. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i24.7110>
- [3] Yanagihara, W., Beppu, T., Ogasawara, Y., et al. (2020) Primary Plasmacytoma in the Cerebellum: A Case Report and Literature Review. *World Neurosurgery*, **134**, 10-13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.036>
- [4] Kulkarni, R.S., Parikh, S.K., Anand, A.S., et al. (2017) Solitary Plasmacytoma of Bone Involving Spine in a 12-Year-Old Boy: Report of a Rare Case and Review of Literature. *Journal of Pediatric Neurosciences*, **12**, 67-71. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_153_16
- [5] Ashraf, M.J., Azarpira, N., Khademi, B., et al. (2013) Extramedullary Plasmacytoma of the Nasal Cavity Report of Three Cases with Review of the Literature. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **15**, 363-366.
- [6] 高启萌, 袁普卫, 李小群, 等. 锁骨浆细胞瘤 1 例报道[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(21): 2014-2016.
- [7] 蔺莉莉, 辛文龙, 郭顺林. 桡骨孤立性浆细胞瘤 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(S1): 121. 10.13929/j.1003-3289.2017059
- [8] Tandon, S., Khanna, N., Chivate, R., et al. (2022) Solitary Bone Plasmacytoma of Humerus Presenting as a Nonhealing Fracture in a Child: A Rare Entity. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **44**, e233-e236. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002332>
- [9] 秦玉双, 王朋, 代文莉. 骨孤立性浆细胞瘤 PET/CT 显像 1 例[J]. 巴楚医学, 2022, 5(4): 11-12.
- [10] 张宏伟, 苏丽萍, 董玉君, 等. 骨孤立性浆细胞瘤 10 例临床病理分析[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(12): 1743-1745.
- [11] 黄海燕, 张民杰, 郑兴龙, 等. POEMS 综合征伴股骨孤立性浆细胞瘤 1 例并文献复习[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 689-691.
- [12] Medical Masterclass Contributors and Firth, J. (2019) Haematology: Multiple Myeloma. *Clinical Medicine Journal*, **19**, 58-60. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-58>
- [13] Zhang, X., Su, L., Ran, Y.-G., et al. (2018) Extramedullary Plasmacytoma of the Trachea: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **97**, e9594. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009594>
- [14] 郭成, 刘桂芳, 赵希鹏, 王国华. 探讨核磁共振全身扩散加权成像对多发性骨髓瘤的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(18): 71-72.
- [15] 张细星, 陈芃子. X 线和 MRI 在多发性骨髓瘤诊断中的应用价值及影像效果评价[J]. 中国医药科学, 2019, 9(15): 152-154.
- [16] Steven, S., Elias, C., Nancy, H., et al. (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th Edition, IARC, Lyon, 241-253.

- [17] Avila, A., Villalpando, A., Montoya, G. and Luna, M.A. (2009) Clinical Features and Differential Diagnoses of Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Thyroid: A Case Report. *Annals of Diagnostic Pathology*, **13**, 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2007.07.003>
- [18] 葛雪苹, 陈萍, 张晓慧, 等. 以肺部多发浆细胞瘤为首发表现的髓外浆细胞瘤一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(11): 956-959.
- [19] Naymagon, L. and Abdul-Hay, M. (2019) Primary Extramedullary Plasmacytoma with Diffuse Lymph Node Involvement: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Medical Case Reports*, **13**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2087-7>
- [20] 王鑫, 祝小莉, 朱莹莹, 等. 头颈部髓外浆细胞瘤 17 例临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(5): 862-864.
- [21] Wang, J., Li, J., Zhang, F. and Zhang, P. (2018) Retroperitoneal Extramedullary Plasmacytoma: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **97**, e13281. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013281>
- [22] Wax, M.K., Yun, K.J. and Omar, R.A. (1993) Extramedullary Plasmacytomas of the Head and Neck. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **109**, 877-885. <https://doi.org/10.1177/019459989310900517>
- [23] Miller, F.R., Lavertu, D.P., Wanamaker, J.R., Bonafede, J. and Wood, B.G. (1998) Plasmacytomas of the Head and Neck. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **119**, 614-618. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(98\)70021-X](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70021-X)
- [24] Kovacs, C.S., Mant, M.J., Nguyen, G.-K. and GINSBERG, J. (1994) Plasma Cell Lesions of the Thyroid: Report of a Case of Solitary Plasmacytoma and a Review of the Literature. *Thyroid*, **4**, 65-71. <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.65>
- [25] Ohshima, M., Momiyama, T., Souda, S., *et al.* (1994) Primary Plasmacytoma of the Thyroid: A Case Report and Comparative Literature Study between Western Nations and Japan. *Pathology International*, **44**, 645-651. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1994.tb01725.x>
- [26] Lloyd, R., Osamura, R., Kloppel, G., *et al.* (2017) WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 4th Edition, IARC, Lyon.
- [27] Bourtsos, E.P., Bedrossian, C.W.M., De Frias, D.V.S. and Nayar, R. (2000) Thyroid Plasmacytoma Mimicking Medullary Carcinoma: A Potential Pitfall in Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathology*, **23**, 354-358. [https://doi.org/10.1002/1097-0339\(200011\)23:5<354::AID-DC15>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0339(200011)23:5<354::AID-DC15>3.0.CO;2-7)
- [28] Ali, S.Z. and Cibas, E.S. (2018) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 2nd Edition, Springer, New York, 157-174. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60570-8>
- [29] Serefhanoglu, S., Sayinalp, N., Haznedaroglu, I.C., *et al.* (2008) Extramedullary Plasmacytomas of the Thyroid and Pericardium as Initial Presentation of Multiple Myeloma. *Annals of Hematology*, **87**, 853-854. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0484-x>
- [30] Caers, J., Paiva, B., Zamagni, E., *et al.* (2018) Diagnosis, Treatment, and Response Assessment in Solitary Plasmacytoma: Updated Recommendations from a European Expert Panel. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0549-1>
- [31] Vento, S.I., Vähämurto, P., Silventoinen, K., *et al.* (2017) Clinical Findings in 25 Patients with Sinonasal or Nasopharyngeal Extramedullary Plasmacytoma in a Four-Decade Single-Centre Series. *Acta Oto-Laryngologica*, **137**, 975-980. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1325514>
- [32] 张艳, 于运运. 13 例髓外浆细胞瘤临床病理特征分析[J]. 河南医学研究, 2021, 30(24): 4453-4456.