

# 甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例

熊钰婵<sup>1</sup>, 马 钰<sup>2</sup>, 李文生<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院病理科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月14日; 录用日期: 2024年10月7日; 发布日期: 2024年10月15日

## 摘 要

本文报道一例罕见的甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 患者, 女, 72岁, 2月前因声音嘶哑就诊于我院, 行甲状腺彩超示: 甲状腺右侧体积明显增大并回声不均致气管受压。故行手术切除, 术中探查见甲状腺右侧叶弥漫肿大, 大小约15×10×8 cm, 完整切除肿物送病理检查。镜下见上皮样细胞或组织细胞样细胞组成, 胞质丰富, 细胞核大而不规则, 轻度不典型, 可见核沟, 具有空泡状或“咖啡豆”外观, 核仁不明显, 间质嗜酸性粒细胞浸润。局灶区域可见瘤细胞增大, 核仁明显, 异型性显著, 核分裂象增多。免疫组化染色: 肿瘤细胞同时表达CD1a、S100蛋白和langerin (CD207)。病理诊断: “甲状腺”朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 局灶肉瘤样改变。在罕见部位发生的此类疾病容易误诊、漏诊, 需要提高对此类疾病的认识, 形态结合免疫组化做出准确诊断。

## 关键词

朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 甲状腺, 肉瘤样变, 鉴别诊断

# A Case of Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid Gland

Yuchan Xiong<sup>1</sup>, Yu Ma<sup>2</sup>, Wensheng Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Pathology Department of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 14<sup>th</sup>, 2024; accepted: Oct. 7<sup>th</sup>, 2024; published: Oct. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

This article reports a rare case of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland; the patient, a  
\*通讯作者。

72-year-old female, presented to our hospital 2 months ago due to hoarseness, and thyroid gland ultrasound showed that the right side of the thyroid gland was significantly enlarged and had uneven echogenicity, resulting in tracheal compression. Surgical resection was therefore performed. Intraoperative exploration showed that the right lobe of the thyroid gland was diffusely enlarged with a size of about  $15 \times 10 \times 8$  cm, and the complete resection of the mass was sent for pathological examination. Under the microscope, epithelioid or histiocyte-like cells with abundant cytoplasm, large and irregular nuclei, mild atypia, visible nuclear grooves, vacuolated or “coffee bean” appearance, inconspicuous nucleoli, and interstitial eosinophilic infiltration were observed. The tumor cells are enlarged in focal areas, with prominent nucleoli, marked heterogeneity, and increased nuclear schizophrasia. Immunohistochemical staining: tumor cells expressed both CD1a, S100 protein and langerin (CD207). Pathologic diagnosis: Langerhans cell histiocytosis of the “thyroid gland” with focal sarcomatoid changes. The occurrence of this disease in a rare site can be easily misdiagnosed and underdiagnosed, and there is a need to raise awareness of this disease and make an accurate diagnosis by combining morphology with immunohistochemistry.

## Keywords

Langerhans Cell Histiocytosis, Thyroid Gland, Sarcomatoid Changes, Differential Diagnosis

Copyright © 2024 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

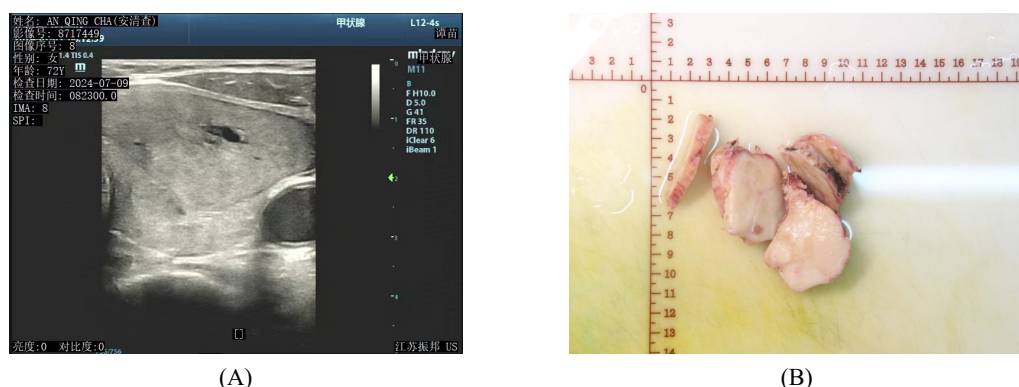
朗格汉斯细胞组织细胞增生症是朗格汉斯细胞增生性疾病，该病好发于儿童，发病率约为每年4~5/100万人。根据病变部位，LCH可以表现为单系统或多系统的多病灶，常发生于骨、皮肤、肺、肝、脾和淋巴结，发生于甲状腺的LCH罕见，病因尚不明确，且无特异性临床表现和影像学诊断特征，易发生漏诊和误诊。本文收集1例发生在甲状腺的LCH病例，并结合国内外文献，探讨其临床特点及病理特征，以提高对该病的认知和诊断水平。

## 2. 病例报告

患者女性，72岁，2024年7月8日因“声音嘶哑2月”入院。患者无明显诱因出现声嘶不适，伴饮水呛咳，程度逐渐加重，无咽痛、咽部烧灼感、反酸、烧心等不适。甲状腺彩超示(图1(A))：甲状腺右侧体积明显增大并回声不均致气管受压，考虑：1) 结节性甲状腺肿合并炎症改变；2) 占位性病变不排除。术中探查见甲状腺右侧叶弥漫肿大，大小约 $15 \times 10 \times 8$  cm，红白色，质硬，与周围边界尚可，完整切除肿物送病理检查。

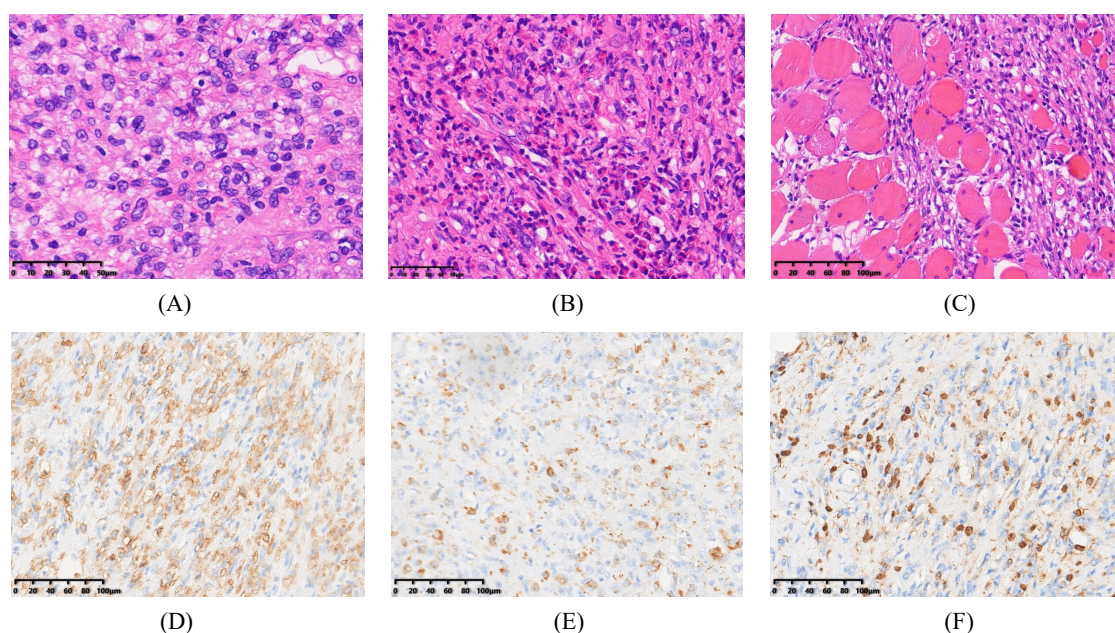
病理检查：大体示：甲状腺右叶：灰红色组织一块，体积 $6.5 \times 5.3 \times 4$  cm(图1(B))，切面呈实性、灰白色、质韧。术后病理示：镜下见肿瘤组织呈实性、片状排列，瘤细胞呈上皮样细胞或组织细胞样外观，核呈圆形或卵圆形，可见核沟，具有“咖啡豆”外观(图2(A))及泡状核形态，核仁明显，局灶区域瘤细胞增生活跃，异型性大，核分裂象多见，间质少量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润(图2(B))，见神经及周围横纹肌组织侵犯(图2(C))。免疫组化染色：波形蛋白(Vimentin)、CD99、CD1a(图2(D))、langerin(图2(E))阳性，S100蛋白(图2(F))、Bcl2、RB1、CD68部分阳性，P53呈野生型表达，Ki-67增殖指数约30%，CK、CK19、MPO、LCA、Tg、TTF-1、PAX-8、CD38、CD138、IgG4、SMA、Actin、Desmin、 $\beta$ -Catenin、STAT6、CD34、ALK均呈阴性表达。

病理诊断：“甲状腺”朗格汉斯细胞组织细胞增生症，局灶肉瘤样改变。



**Figure 1.** Imaging and gross pathology of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland: (A) Thyroid gland ultrasound shows that the right side of the thyroid gland is markedly enlarged and has uneven echogenicity resulting in tracheal compression; (B) Gross view of thyroid gland swelling: a piece of grayish-red tissue

**图 1.** 甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症影像及大体观：(A) 甲状腺彩超：甲状腺右侧体积明显增大并回声不均致气管受压；(B) 甲状腺肿物大体观：灰红色组织一块



**Figure 2.** Microscopic morphology and immunohistochemical staining results of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland: (A) Tumor cells showed an epithelioid or histiocyte-like appearance, and nuclear grooves were visible (HE staining 400×); (B) Mesenchymal lymphocytes and eosinophils were infiltrated (HE staining 400×); (C) Rhabdomyolysis invasion was visible (HE staining 200×); (D) Tumor tissues were positive for CD1a expression (EnVision method 200×); (E) Tumor tissues were positive for langerin expression (EnVision method 200×); (F) Tumor tissues were partially positive for S100 protein expression (EnVision method 200×)

**图 2.** 甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症镜下形态及免疫组织化学染色结果：(A) 瘤细胞呈由上皮样细胞或组织细胞样外观，可见核沟(HE 染色 400×)；(B) 间质淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润(HE 染色 400×)；(C) 肿瘤组织横纹肌侵犯(HE 染色 200×)；(D) 肿瘤细胞 CD1a 阳性表达(EnVision 法 200×)；(E) 肿瘤细胞 langerin 阳性表达(EnVision 法 200×)；(F) 肿瘤细胞 S100 蛋白部分阳性表达(EnVision 法 200×)

### 3. 讨论

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans Cell Histiocytosis, LCH)是朗格汉斯细胞克隆性增生肿瘤，

呈局部或系统性病变，朗格汉斯组织细胞肉瘤(Langerhans Cell Sarcoma, LCS)是 LCH 的高级别恶性肿瘤，组织学具有明显异型性，可原发或继发于 LCH。LCH 的发病率约为每年每百万儿童 5~10 例，每年每百万成人 1~2 例，男女比例为 1.2:1 [1]。甲状腺受累的 LCH 在成人中更常见[2]。LCH 可以表现为单系统或多系统的多病灶，常发生于骨、皮肤、肺、肝、脾和淋巴结，多系统 LCH 可进一步分为低危组和高危组，骨髓、肝、脾受累归为高危组，其余归为低危组。LCS 则常为多灶性病变，同样常见于以上部位，然而即使多系统多部位病灶中，甲状腺受累也极为罕见，该病的临床表现可能因受累部位而异。发生于甲状腺的 LCH 的临床表现是非特异的，通常表现为甲状腺肿、甲状腺结节或弥漫性甲状腺肿[3] [4]。据文献报道，在甲状腺功能方面，患者可能表现为甲状腺功能正常、减退，少数表现为亚临床甲状腺功能减退及甲状腺功能亢进[3] [5]。累及甲状腺的 LCH 超声检查主要表现为弥漫性甲状腺肿或低回声性甲状腺结节[6]。颈椎造影剂增强 CT 显示低密度结节，边界不清晰，增强不均匀[7]。

本病例镜下见上皮样细胞或组织细胞样细胞呈实性、片状排列，胞质丰富，轻度嗜酸，细胞核大而不规则，核呈圆形或卵圆形，可见核沟，具有“咖啡豆”外观及泡状核形态，核仁明显，局灶区域瘤细胞增生活跃，异型性大，核分裂象多见，间质少量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润，见神经及周围横纹肌组织侵犯。免疫组化表达 Vimentin、CD99、CD1a、langerin 及 S100 蛋白。以往对于 LCH 是肿瘤还是反应性过程的问题一直存在争议，近来在 LCH 病例中发现的 BRAF 或 MAP2K1 突变为该疾病的肿瘤性质提供了证据，并对潜在的风险分层和治疗具有重要意义。造血干细胞中存在 BRAF V600E 突变的 LCH 患者具有高风险表型，而 BRAF V600E 突变仅限于分化树突状细胞的患者往往具有低风险表型[8]。

LCH 的鉴别诊断可能包括其他组织细胞/树突状病变及其它具有相似临床表现的疾病。在大多数情况下，LCH 可以通过上述独特的形态学和免疫组织化学特征进行明确诊断，需要和以下疾病进行鉴别诊断：① 窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病：又称 Rosai-Dorfman 病，表现为组织细胞、浆细胞及淋巴细胞增生，并且存在吞噬淋巴细胞、浆细胞和红细胞的大组织细胞。LCH 与 Rosai-Dorfman 病同样表达 S100 蛋白，然而后者不表达 CD1a 或 langerin。② Erdheim-Chester 病：与 LCH 有一些共同的临床特征，常为多发性系统性病变，但往往发生于老年人，其组织学特征是泡沫状组织细胞浸润，可见 Touton 型巨细胞，无 CD1a、langerin 或 S100 蛋白的表达。③ 幼年性黄色肉芽肿：病变累及皮肤时需要与 LCH 鉴别，临床以孤立性皮损为主，典型病理表现为真皮层内致密多核巨细胞及泡沫细胞浸润，可有 Touton 巨细胞，伴淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润。免疫表型特点是 CD68 阳性，CD1a、Langerin 及 S100 蛋白阴性[9]。④ 滤泡性树突状细胞肉瘤：临床多表现为无痛性肿块，典型镜下表现是瘤细胞由梭形至卵圆形或圆形构成，排列呈片状、束状、席纹状、漩涡状及模糊的结节状结构。超微结构特征性改变是胞质内大量长而纤细的胞质内突起，常与分散的成熟桥粒相连，缺乏 Birbeck 颗粒[10]。免疫组化表达 CD21、CD35、CD23。⑤ 指状突细胞肉瘤：常见于成人，好发于淋巴结。肿瘤细胞形态多样，可以是圆形、卵圆形类似组织细胞、上皮细胞，也可以是梭形类似间质细胞。⑥ 皮病性淋巴结炎：组织学特征是副皮质扩大，淋巴细胞小，朗格汉斯细胞和组织细胞散在，有时伴有色素。朗格汉斯细胞的免疫表型与皮病性淋巴结炎相似，皮病性淋巴结炎的 CD1a、S100 蛋白的表达具有分支及突起，可与 LCH 进行鉴别。

目前手术是治疗原发性甲状腺 LCH 的首选方法，而在甲状腺受累的多系统 LCH 患者中，化疗是主要治疗手段，类固醇和长春新碱是一线用药，此外，可以考虑全身化疗药物，包括吡柔美辛、甲氨蝶呤和环磷酰胺[6]。LCH 往往预后良好，但影响高危器官(肝、脾和骨髓)的多系统 LCH 患者预后相对较差。

LCH 是朗格汉斯细胞的肿瘤性增生，表现为单系统或多系统的多病灶，较少累及甲状腺，CD1a、Langerin 及 S100 蛋白等免疫表型有助于 LCH 的诊断，形态学特点结合免疫组化有助于做出准确的病理诊断。

## 基金项目

陕西省重点研发项目(No 2023-YBSF-668); 陕西省人民医院领军人才支持计划项目(No 2021LJ-12)。

## 声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

## 参考文献

- [1] Gulati, N. and Allen, C.E. (2021) Langerhans Cell Histiocytosis: Version 2021. *Hematological Oncology*, **39**, 15-23. <https://doi.org/10.1002/hon.2857>
- [2] Xia, C., Li, R., Wang, Z., Lv, F., Tang, X., Li, Q., et al. (2012) A Rare Cause of Goiter: Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid. *Endocrine Journal*, **59**, 47-54. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0243>
- [3] Patten, D.K., Wani, Z. and Tolley, N. (2011) Solitary Langerhans Histiocytosis of the Thyroid Gland: A Case Report and Literature Review. *Head and Neck Pathology*, **6**, 279-289. <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0321-8>
- [4] Zhang, J., Wang, C., Lin, C., Bai, B., Ye, M., Xiang, D., et al. (2021) Spontaneous Thyroid Hemorrhage Caused by Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 610573. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.610573>
- [5] Cai, H., Liu, T., Cai, H., Duan, M., Li, J., Zhou, D., et al. (2022) Adult Langerhans Cell Histiocytosis with Thyroid Gland Involvement: Clinical Presentation, Genomic Analysis, and Outcome. *Annals of Hematology*, **101**, 1925-1929. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04894-9>
- [6] 乐颖, 王元阳, 彭全洲, 等. 累及垂体和甲状腺的成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 327-330.
- [7] Chen, W.Z., Lv, Y.X., Xu, D.B., et al. (2017) Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid: A Case Report. *Journal of Clinical Oto-Rhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, **31**, 397-399.
- [8] Berres, M., Lim, K.P.H., Peters, T., Price, J., Takizawa, H., Salmon, H., et al. (2014) *BRAF-V600E* Expression in Precursor versus Differentiated Dendritic Cells Defines Clinically Distinct LCH Risk Groups. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 669-683. <https://doi.org/10.1084/jem.20130977>
- [9] 胡翠, 李巍, 鲁慧, 等. 32 例幼年黄色肉芽肿临床与病理分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(4): 232-236.
- [10] 侯卫华, 文载律, 杨虎, 等. 滤泡树突状细胞肉瘤 7 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(4): 446-449.