

原发颈椎骨霍奇金淋巴瘤 1 例并文献复习*

王景丽¹ 唐丹婷² 徐芝龙³ 张传敏⁴ 王志强⁴ 李兴兰⁵ 王丽娟⁴

【摘要】 原发性骨霍奇金淋巴瘤(POHL)极为罕见,被定义为一种病变局限于骨骼或邻近软组织的恶性肿瘤,在确诊后 6 个月内没有任何区域上淋巴结或其他淋巴结外器官受累的证据。文章报告 1 例原发于颈椎的患者,通过临床表现、影像学、组织病理学和免疫组织化学,最终诊断为 POHL,患者接受颈椎后路椎板切除术减压、肿瘤切除、ABVD 化疗,但因病情加重死亡。POHL 的整体患者较少,具体预后尚不清楚,可能与病变部位及范围、年龄等因素有关,应提高对起源于颈椎 POHL 的认识。

【关键词】 颈椎;原发性骨霍奇金淋巴瘤;影像学;组织病理学;免疫组织化学

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.013

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** D

Primary osseous Hodgkin's lymphoma originating from cervical spine: a case report and literature review

WANG Jingli¹ TANG Danting² XU Zhilong³ ZHANG Chuanmin⁴
WANG Zhiqiang⁴ LI Xinglan⁵ WANG Lijuan⁴

(¹The Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao, 266071, China; ²School of Clinical Medicine, Weifang Medical University; ³Department of Hematology, Lanling People's Hospital; ⁴Central Laboratory, Linyi People's Hospital; ⁵Department of Oncology, Linyi People's Hospital)

Corresponding author: WANG Lijuan, E-mail: wanglj730@163.com

Abstract Primary osseous Hodgkin's lymphoma(POHL) was defined as a malignancy with lesions confined to bone or adjacent soft tissue, there was no evidence of involvement of any supramolecular lymph nodes or other extrinsic lymph nodes within 6 months after diagnosis. We reported a case that originated from the cervical vertebra, after the diagnosis of clinical manifestations, imaging, histopathology and immunohistochemistry, the patient was finally diagnosed with POHL, the patient was treated with posterior cervical laminectomy decompression, tumor resection, and ABVD chemotherapy, but she died of exacerbation. The overall cases of POHL are few, and the specific prognosis of POHL is unknown, which may be related to the lesion site and scope, age and other factors. we should improve the knowledge of POHL originating from cervical spine.

Key words cervical spine; primary osseous Hodgkin's lymphoma; imaging; histopathology; immunohistochemistry

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)常表现为外周淋巴结进行性、无痛性肿大,并可在疾病进展过程中累及淋巴结外的部位。原发病灶为淋巴结外部位的 HL 很少见,占比低于所有 HL 患者的 1%^[1]。原发性骨霍奇金淋巴瘤(primary osseous Hodgkin's lymphoma, POHL)被定义为一种病变局限于骨骼或邻近软组织的恶性肿瘤,在确诊后 6 个月内没有任何区域上淋巴结或其他淋巴结

外器官受累的证据^[2]。根据目前已发表病例的数据分析显示,POHL 中位发病年龄为 36.3 岁,主要表现为骨痛,而病理性骨折和神经受压引起的神经功能缺损较少见^[3]。当 POHL 的发病部位起源于颈椎时,潜伏生长的肿瘤会导致神经功能障碍,虽然手术减压可成功地延缓神经功能进行性减退并维持生活质量,但后续规范化的抗肿瘤治疗是遏制疾病进展的关键。

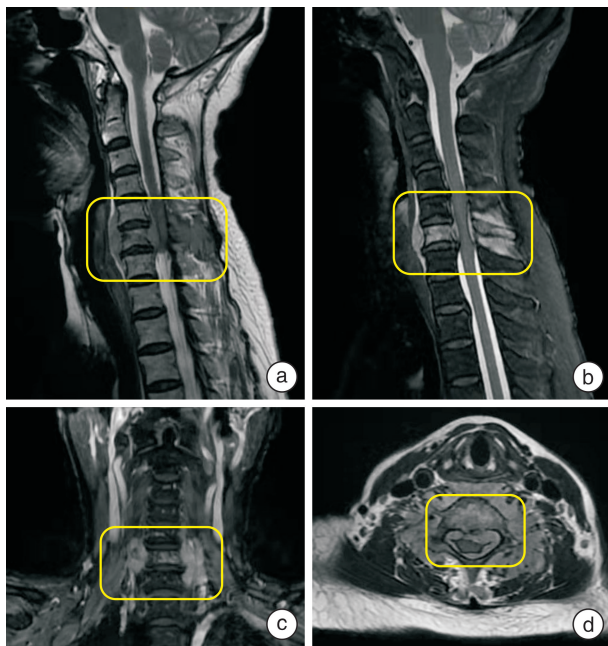
1 病例资料

患者,女,65 岁,入院前 3 个月出现颈部疼痛,屈伸活动受限,无放射痛,无恶心、呕吐、腹胀、腹痛及大小便功能障碍。入院前 10 d,患者上述症状加重,并出现四肢无力,双手不能持物,行走困难的状况。外院行颈椎 MRI 显示:颈 6 椎体及棘突异常

*基金项目:国家自然科学基金(No:81402353)
¹青岛大学第十一临床医学院(山东青岛,266071)
²潍坊医学院临床医学院
³兰陵县人民医院血液科
⁴临沂市人民医院中心实验室
⁵临沂市人民医院肿瘤科
通信作者:王丽娟,E-mail:wanglj730@163.com

信号及周围韧带增厚,颈 5/6 椎管狭窄,相应水平脊髓受压。为进一步治疗来我院就诊。患者既往健康状况良好,否认吸烟和饮酒史,否认毒物和放射性物质接触史,否认恶性肿瘤家族史。体检:全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺腹未见异常。颈部屈伸活动受限,局部有压痛和叩击痛,双上肢及双下肢部分肌群肌力减退至 II~IV 级,双手握力 I 级,肱二头肌反射、肱三头肌反射和桡骨膜反射均为阳性。

颈椎 MRI 平扫+强化见图 1,考虑淋巴瘤可能。心电图、胸部 CT、彩超(包括心脏、妇科、腹部、甲状腺、乳腺、颈部淋巴结)均正常。

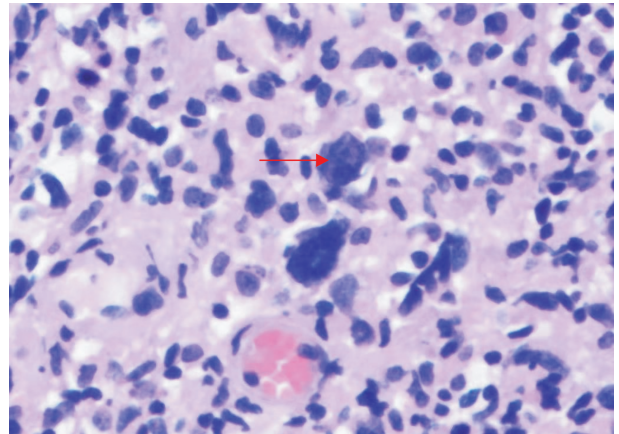


a:(矢状位 T2 像)颈 6 椎体及附件呈长 T2 信号改变,周围见条片状稍长 T2 信号影;b:(矢状位 T2 压脂像)颈 6 椎体及附件 T2 压脂像为高信号,颈 5~7 椎体前后见梭形压脂像高信号,相应平面椎管狭窄,脊髓受压;c:(冠状位 T1 强化像)颈 6 椎体及附件区病变呈中度强化,且较均匀;d:(水平位 T2 像)颈 6 椎体及附件呈长 T2 信号改变,周围见条片状稍长 T2 信号影。

图 1 患者治疗前颈椎 MRI 结果

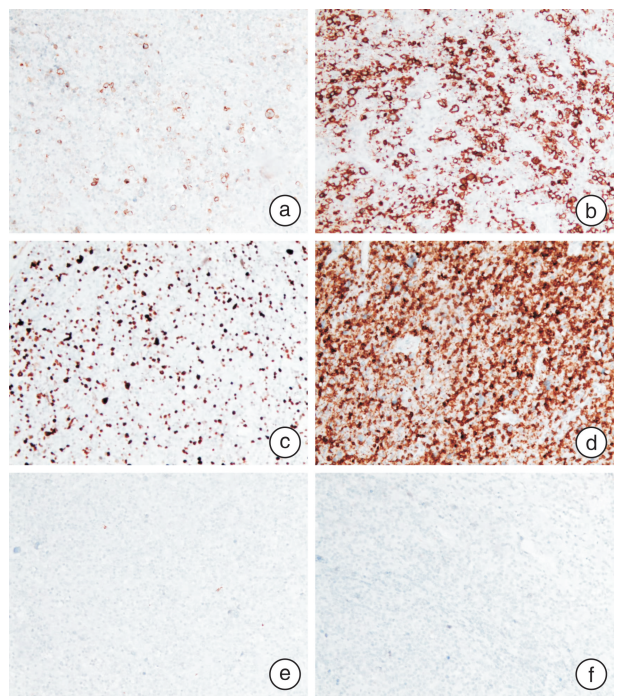
排除手术禁忌证后,患者行颈 6 椎板切除减压术+肿瘤切除术。术中切除肿瘤组织做快速冰冻病理检查,可见大量急、慢性炎细胞浸润,其中查见异型的大细胞。继续探查颈 6 椎板前方残留肿瘤组织,该处组织切除困难,行颈 6 椎板切除减压术。术后第 1 天患者双手握力 IV 级,四肢感觉及肌力均明显改善,颈部切口及髂骨取骨区疼痛明显,可耐受,手术效果满意。术后送检组织镜下可见炎症背景中肿瘤细胞异型明显,病理诊断:经典型 HL,混合细胞型(图 2)。免疫组织化学结果(图 3):CD30、CD20 阳性,Ki67-MIB1(40%),CD3、CD15、CK 阴性。骨髓穿刺活检显示骨髓增生正常,粒红

比例正常。骨髓液基因重排显示 IGL、IGH D-J、IGK、IGH 均为阴性。全身骨骼显像(Tc-99m-MD)未见明显骨骼转移影像。根据 Ann Arbor 分期系统,最终诊断:POHL(IEA 期)。



镜下大量急、慢性炎症细胞浸润,其中查见异型的大细胞(→所示 R-S 细胞)。

图 2 患者病理结果(苏木精-伊红染色×40)



a: CD30 (+); b: CD20 (+); c: Ki67-MIB1 (40%); d: CD3 (+); e: CD15 (-); f: CK (-)。

图 3 患者免疫组织化学结果(×100)

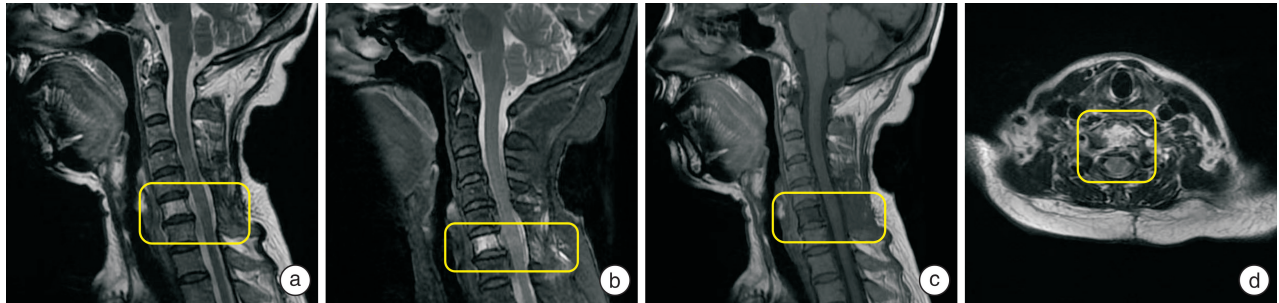
根据 HL 的诊疗规范,治疗上给予博来霉素、长春地辛、吡柔比星、达卡巴嗪(ABVD)方案化疗。患者依从性差,不规律来院行 4 个周期 ABVD 方案化疗。在第 4 周期化疗前复查颈椎 MRI 显示残留的颈椎体前方肿块较前缩小(图 4)。

患者化疗期间出现发热,家属放弃进一步治疗要求出院。后续的随访显示,患者出院后死亡。

2 讨论

POHL 被定义为一种病变局限于骨骼或邻近软组织的淋巴瘤,在确诊后 6 个月内没有任何区域上淋巴结或其他淋巴结外器官受累的证据^[2]。笔者

总结了既往报道过的 POHL 患者(表 1),涉及的骨骼包括长骨(股骨、肱骨)、胸腰椎、骨盆骨、胸骨、肋骨、肩胛骨和锁骨,源于颈椎的 HL 鲜有报道^[3]。



a:(矢状位 T2 像)颈 6 椎体骨质 T2WI 呈高信号;b:(矢状位 T2 压脂像)颈 6 椎体骨质 T2 压脂像呈高信号,颈 5、6 部分附件缺如,呈术后改变,相应区域软组织见片状压脂高信号;c:(矢状位 T1 像)颈 6 椎体 T1WI 呈低信号;d:(水平位 T2 像)颈 6 椎体骨质 T2WI 呈高信号。

图 4 患者治疗后颈椎 MRI 结果

表 1 报道的 POHL 患者汇总

| 作者 | 发病时间 | 发病年龄/岁 | 部位 | 随访 | 参考文献 |
|-------------|------|--------|------------------|------|------|
| Ostrowski | 1927 | 42 | 胸椎 | 无病生存 | [4] |
| Ostrowski | 1958 | 53 | 肱骨、髌骨 | 死亡 | [4] |
| Ostrowski | 1968 | 34 | 肱骨 | 无病生存 | [4] |
| Gold | 1979 | 25 | 肱骨 | 无病生存 | [5] |
| Chan | 1982 | 12 | 股骨 | 无病生存 | [6] |
| Moridaira | 1994 | 56 | 胸椎 | 完全缓解 | [7] |
| Ostrowski | 1995 | 61 | 胸椎 | 无病生存 | [4] |
| Eustace | 1995 | 63 | 肱骨、髌骨 | 无病生存 | [8] |
| Citow | 2001 | 54 | 胸椎 | 无病生存 | [9] |
| Gebert | 2005 | 21 | 股骨、胫骨 | 无病生存 | [10] |
| Cagavi | 2006 | 39 | 颈椎、腰椎 | 肿块消失 | [11] |
| Rabhi | 2007 | 54 | 胸椎 | 反应良好 | [12] |
| Langley | 2008 | 7 | 胸骨、腰椎 | 症状减轻 | [13] |
| Oshikawa | 2009 | 28 | 胸骨、髌骨、肋骨、肩胛骨 | 完全缓解 | [14] |
| Breibach | 2009 | 17 | 骶骨 | 完全缓解 | [15] |
| Binesh | 2012 | 63 | 腰椎 | 完全缓解 | [1] |
| Geramizadeh | 2012 | 24 | 肩胛骨 | 无病生存 | [16] |
| Kasper | 2012 | 88 | 胸椎 | 死亡 | [17] |
| Li | 2012 | 38 | 肋骨 | 无病生存 | [1] |
| Kamezaki | 2012 | 66 | 肋骨、多椎体、肩胛骨、骨盆、股骨 | 完全缓解 | [18] |
| Ha-ou-nou | 2013 | 35 | 髌骨、骶骨 | 症状消失 | [3] |
| Uehara | 2013 | 28 | 胸椎 | 无病生存 | [19] |
| Luo | 2015 | 22 | 腰椎、骶髂关节、肩胛骨 | 复发 | [20] |
| Jain | 2016 | 30 | 胸骨 | 完全缓解 | [21] |
| Fourati | 2017 | 24 | 骶骨 | 完全缓解 | [22] |
| Tang | 2017 | 20 | 骨盆 | 无病生存 | [2] |
| Yin | 2020 | 47 | 胸骨 | 完全缓解 | [23] |
| Siddiqui | 2021 | 7 | 髌骨 | 无病生存 | [24] |
| Virk | 2021 | 36 | 股骨 | 无病生存 | [25] |
| Alkendi | 2021 | 13 | 胸骨、髌骨骶骨、脊柱 | 完全缓解 | [26] |

根据 Ann Arbor 分类, POHL 被认为是 HL 的早期阶段, 而继发性骨受累则预示着疾病已经发展到晚期阶段^[27]。因此, 当骨骼的病理组织学和免疫组织化学确诊为 HL 后, 必须应用影像学将 POHL 和具有弥漫性骨受累的全身性 HL 区分开。由于 POHL 的罕见性, 以及前期的影像学技术尚未成熟, 仅极少数的文献提及 POHL 的影像学特征。POHL 的影像学多表现为骨溶解、骨硬化或混合骨硬化/骨溶解^[3]。另一方面, 不同影像学检测方法在 POHL 中的作用各有特点。X 线可发现病灶的骨膜反应和骨硬化, CT 有助于评估骨膜反应和皮质破坏, 全身骨骼显像可提示病灶的骨代谢活跃^[4], MRI 可显示肿瘤周围组织的受累情况^[8,17], PET-CT 对 POHL 的骨骼病变具有高度敏感性及特异性^[27-28]。

根据 WHO 标准, POHL 的诊断必须是单发或多发骨病灶并且无内脏及淋巴结累及^[27]。由于临床表现的相似性, 在诊断时需要与骨髓炎、原发性骨肉瘤、骨嗜酸性肉芽肿等疾病鉴别。CD30 和 CD15 在 R-S 细胞中表达, 但是在骨髓炎、原发性骨肉瘤和骨嗜酸性肉芽肿中不表达。另外, POHL 与间变性大细胞淋巴瘤均表达 CD30, 但是间变性大细胞淋巴瘤多伴有 ALK、EMA 及 CD45 的表达^[27]。另一方面, POHL 与尤文氏肉瘤和朗格罕细胞组织细胞增生症均表达 CD15, 但尤文氏肉瘤和朗格罕细胞组织细胞增生症多伴有 CD3、CD99 和 CD1a 的表达^[24]。因此, 病理组织学与免疫组织化学在 POHL 的诊断及鉴别诊断中尤为重要。

当 POHL 发病部位起源于颈椎时, 患者有出现神经功能障碍的风险。当硬膜外肿瘤压迫脊髓时, 可表现为局部疼痛、运动无力、感觉缺陷和肠道或膀胱的功能障碍, 如果不及时治疗, 可能发展为瘫痪^[29]。所以当患者出现脊髓压迫导致神经功能减退时, 早期手术减压尤为必要。POHL 施行手术可以诊断疾病、恢复机体的功能和减轻疼痛, 但术后患者应及时接受化疗和局部放射治疗延缓疾病进展。本文报道 1 例具有挑战性的患者, 患者肿瘤位于颈椎, 来院就诊时已出现脊髓压迫导致无法行走的表现, 患者接受了椎板切除减压术并取得良好的手术效果。根据 HL 的诊疗规范, 术后继续给予 ABVD 方案化疗。然而, 患者没有按标准疗程规律来院治疗。尽管在第 4 周期化疗前复查颈椎 MRI 显示残留的颈椎体前方肿块较前缩小, 但是由于患者依从性差及家属放弃进一步治疗的因素最终导致死亡。

患者原发病灶位于颈椎, 肿瘤压迫脊髓出现以疼痛、活动受限和全身无力为主要表现的临床综合征。为改善症状及预防肿瘤对中枢神经系统的侵犯, 患者接受椎板切除减压术+肿瘤切除术并取得

良好的手术效果。根据目前研究显示放射治疗联合同步化疗治疗的 POHL 患者远期预后良好^[10]。另外, 有文献报道放射治疗和化疗联合治疗 POHL 比单一治疗效果更好^[30]。此患者拒绝行局部放射治疗, 在接受 4 个周期的 ABVD 方案化疗后, 颈椎体前方残留肿块较前缩小。因此, 推测 POHL 患者通过手术切除病灶及化疗可以延缓疾病进展, 同时预防肿瘤浸润中枢神经系统, 而局部放射治疗可能使患者取得更好的临床获益。然而, 起源于颈椎的 POHL, 可否行腰椎穿刺鞘内注射预防中枢神经系统的浸润, 尚无文献报道。

综上所述, POHL 的诊断除了严格的组织病理学和免疫组织化学以外, 还需影像学检查来排除潜在的骨外病变, 以区分 POHL 和继发性骨浸润的 HL。由于脊髓受压导致此患者的神经功能进行性减退, 手术减压使其神经功能得到明显改善, 并且化疗及局部放疗仍然是其后续巩固治疗的主要选择。疾病预后往往与患者的机体状况、疾病本身的特点、目前的病情等多种因素相关^[31], 患者的依从性也是关键。同时, 笔者还强调 POHL 的罕见性及其诊断的挑战性, 通过报告此病例来提高对这种罕见病的认识, 以达到早期诊断、早期治疗的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Binesh F, Mirjalili MR, Akhavan A, et al. Primary bony Hodgkin's lymphoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012:bcr0120125714.
- [2] Tang F, Min L, Ye Y, et al. Classic Hodgkin lymphoma in pelvis: A case report highlights diagnosis and treatment challenges[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39):e8196.
- [3] Ha-ou-nou FZ, Benjilali L, Essaadouni L. Sacral pain as the initial symptom in primary Hodgkin's lymphoma of bone[J]. *J Cancer Res Ther*, 2013;9(3):511-513.
- [4] Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, et al. Osseous Hodgkin disease[J]. *Cancer*, 1999, 85(5):1166-1178.
- [5] Gold RH, Mirra JM. Case report 101. Primary Hodgkin disease of humerus [J]. *Skeletal Radiol*, 1979, 4(4):233-235.
- [6] Chan KW, Rosen G, Miller DR, et al. Hodgkin's diseases in adolescents presenting as a primary bone lesion. A report of four cases and review of literature [J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1982, 4(1):11-17.
- [7] Moridaira K, Handa H, Murakami H, et al. Primary Hodgkin's disease of the bone presenting with an extradural tumor[J]. *Acta Haematol*, 1994, 92(3):148-149.
- [8] Eustace S, O'Regan R, Graham D, et al. Primary multifocal skeletal Hodgkin's disease confined to bone[J]. *Skeletal Radiol*, 1995, 24(1):61-63.

- [9] Citow JS, Rini B, Wollmann R, et al. Isolated, primary extranodal Hodgkin's disease of the spine: case report [J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(2): 453-456, 456-457.
- [10] Gebert C, Harges J, Ahrens H, et al. Primary multifocal osseous Hodgkin disease: a case report and review of the literature [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(3): 163-168.
- [11] Çağavi F, Kalayci M, Tekin IO, et al. Primary spinal extranodal Hodgkin's disease at two levels [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(2): 168-173.
- [12] Rabhi M, Ennibi K, Chaari J, et al. Hodgkin's disease presenting with spinal cord compression [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163(11): 1109-1112.
- [13] Langley CR, Garrett SJ, Urand J, et al. Primary multifocal osseous Hodgkin's lymphoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6: 34.
- [14] Oshikawa G, Arai A, Sasaki K, et al. Primary multifocal osseous Hodgkin lymphoma [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2009, 50(2): 92-96.
- [15] Breibach F, Julian A, Laurent C, et al. Contribution of the 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography to the diagnosis of primary osseous Hodgkin lymphoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2009, 2009.
- [16] Geramizadeh B, Farzaneh M, Ramzi M, et al. Primary Solitary Osseous Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2012, 14(5): 313-315.
- [17] Kasper EM, Lam FC, Luedi MM, et al. Primary epidural lymphocyte-depleted Hodgkin's lymphoma of the thoracic spine—presentation of a rare disease variant [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 64.
- [18] Kamezaki K, Harada Y, Shimono N, et al. Diagnostic usefulness of FDG-PET/CT in multiple primary osseous Hodgkin lymphoma [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2012, 53(12): 2003-2007.
- [19] Uehara M, Takahashi J, Hirabayashi H, et al. Hodgkin's disease of the thoracic vertebrae [J]. *Spine J*, 2013, 13(8): e59-e63.
- [20] Luo W, Zhang F, Sun J, et al. Unusual primary osseous Hodgkin's lymphoma: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 677-680.
- [21] Jain A, Gupta N. Primary Hodgkin's Lymphoma of the Sternum: Report of a Case and Review of the Literature [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(6): XE07-XE10.
- [22] Fourati N, Kanoun BS, Regaieg H, et al. Primary osseous Hodgkin's lymphoma of the sacrum: A diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Cancer Radiother*, 2017, 21(1): 51-54.
- [23] Yin YY, Zhao N, Yang B, et al. Sternal Hodgkin's lymphoma: A case report and review of literature [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(3): 638-644.
- [24] Siddiqui DE, Akbar HF, Sadiq H, et al. Primary Hodgkin's Lymphoma of bone in 7-year-old—an exceptional case report of youngest child in literature [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 29: 100448.
- [25] Virk JS, Bhaker P, Singh P, et al. Extremely rare case of primary nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma of distal femur [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(2): e240903.
- [26] Alkendi J, Renzi S, Manson D, et al. Hodgkin's Lymphoma in an Adolescent With Isolated Bone Marrow and Bone Involvement: A Case Report and a Review of the Literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(1): e115-e118.
- [27] Li Y, Wang XB, Tian XY, et al. Unusual primary osseous Hodgkin lymphoma in rib with associated soft tissue mass: a case report and review of literature [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 64.
- [28] McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, et al. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49(11): 1545-1564.
- [29] Smith ZA, Sedrak MF, Khoo LT. Primary bony non-Hodgkin lymphoma of the cervical spine: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4: 35.
- [30] Mengiardi B, Honegger H, Hodler J, et al. Primary lymphoma of bone: MRI and CT characteristics during and after successful treatment [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(1): 185-192.
- [31] 李潇, 张慕晨, 钱樱, 等. 151 例纵隔肿块起病的淋巴瘤临床特征以及预后分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11): 765-770.

(收稿日期: 2022-04-23)