

Castleman 病 1 例并文献复习

周思琴^{1,2} 刘桂霞¹ 邓科兰¹ 吴丹珠³

¹ 武汉科技大学附属孝感医院呼吸与危重症医学科, 湖北孝感 432000; ² 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 430065; ³ 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272067

关键词 Castleman 病; 淋巴结增生; 胸腔积液

中图分类号 R551.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250518

Castleman 病(Castleman disease, CD) 又称巨大淋巴结病或血管滤泡性淋巴结增生症, 最初由美国病理学家 Beniamin Castleman 1956 年首次发现报道^[1]。2018 年 CD 入选罕见病目录^[2]。本文报道 1 例以纵隔淋巴结肿大突出表现的中年男性患者, 通过颈部淋巴结穿刺活检病理诊断为 CD, 经化疗后疗效及预后可。

患者男, 55 岁, 因“间断胸闷、头昏 10 余天”就诊, 胸闷主要出现于活动及深吸气后, 伴头昏及乏力, 无发热、胸痛、呼吸困难、咳嗽、咳痰等, 以“高血压脑病”收入心内科。患者起病以来精神、睡眠尚可, 食欲欠佳, 大小便正常, 体力较前下降, 体重无明显变化。既往有 2 型糖尿病病史 10 年, 高血压病史 3 年, 血糖血压控制可; 否认食物药物过敏史及传染病史; 否认重大手术外伤史及输血史。入院体格检查: 体温 36.4℃, 脉搏 104 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 148/83 mm-Hg, 神志清楚, 精神可, 全身皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大。颈软, 双肺听诊呼吸音弱, 未闻及明显干湿性啰音。心律齐, 未闻及杂音。腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及。肾区无叩痛, 双下肢无水肿, 生理征存在, 病理征阴性。入院辅助检查: 白细胞计数 $4.17 \times 10^9/L$; 红细胞计数 $4.78 \times 10^9/L$; 血红蛋白 148.00 g/L; 血小板计数 $89.00 \times 10^9/L$; 肌酐 137.2 $\mu\text{mol/L}$; 血沉 35 mm/h; C 反应蛋白 143.56 mg/L; 肝功能、电解质、凝血功能、肺癌四项均正常。胸部增强 CT 提示双侧胸腔积液伴双肺亚段膨胀不全; 前上纵隔占位并纵隔内淋巴结肿大, 考虑为侵袭性胸腺瘤或淋巴瘤; 心包少量积液。胸腹主动脉 CT 血管成像提示主动脉弓周围渗出、心包腔及双侧胸腔积液。排除主动脉夹层后转入呼吸内科行胸腔闭式引流术。胸水常规检查: 棕黄色; 微浑; Rivalta 试验阳性(+); pH 6.50; 有核细胞数 500 个/ μL ; 中性粒细胞 10%; 淋巴细胞 60%。胸水生生化: 总蛋白 39.2 g/L; 白蛋白 29.0 g/L; 球蛋白 10.2 g/L; 腺苷脱氨酶 7.8 U/L; 乳酸脱氢酶 85 U/L。结合上述检查, 未能明确诊断, 后行 CT 引导下纵隔淋巴结穿刺活检, 病理检查结果提示为脂肪组织及纤维组织, 毛细血管周可见较多淋巴细胞及浆细胞浸润。为进一步明确诊断, 患者要求转上级医院治疗, 上级医院完善正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像仪 (positron emis-

sion tomography/computed tomography, PET-CT) 提示前上纵隔不规则软组织密度肿块, 大小约 5.7 cm $\times$ 3.2 cm, 最大标准摄取值 (max standardized uptake value, SUVmax) 约 4.03, 双侧下颈部、双侧锁骨区、纵隔多发淋巴结、较大者长径约 1.7 cm, SUVmax 约 4.59, 代谢增高, 考虑恶性肿瘤可能, 恶性胸腺瘤伴淋巴结转移不排除。后行颈部淋巴结穿刺活检, 病理提示为 CD, 透明血管型, 见图 1 及图 2A。

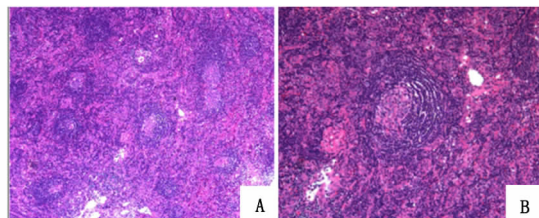


图 1 颈部淋巴结活检病理结果 (免疫组化染色示 CD3 及 CD20 示 T、B 细胞分布尚规则, CD21 示 FDC 网, CD30 示散在活化细胞, IgD、CD123、PD1、HHV8 未见异常表达)

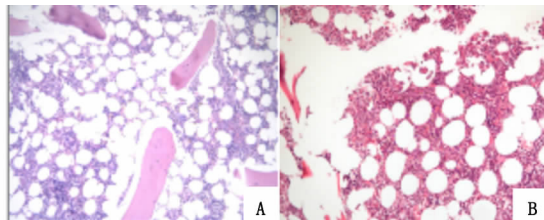


图 2 骨髓穿刺活检病理结果 (A 为 2020 年 8 月 13 日骨髓穿刺活检: 骨髓结构未见明显破坏, 免疫组化染色 MPO 及 CD235 示以粒系及红系为主, CD3 及 CD20 示散在以 T 细胞为主的小淋巴细胞, CD138 及 MUM-1 示散在浆细胞分布, Kappa 及 Lambda 示浆细胞呈多克隆性, Ki67 示造血组织高增殖; 原位杂交检测 EBV; EBER(-); 特殊染色: 网状纤维 (MF-0), 淀粉染色 (未见特殊)。切片上未见肿瘤累及。B 为 2023 年 7 月 26 日骨髓穿刺活检: 镜下骨髓结构未见明显破坏, 免疫组化染色 MPO 及 CD235 示以粒系及红系为主, CD3 及 CD20 示少量散在 T 及 B 淋巴细胞; CD138 示少量浆细胞, Kappa 及 Lambda 提示呈多克隆性; CD56、Cyclin D1 未见异常表达, Ki67 示造血组织增生活跃; 原位杂交检测 EBV; EBER(-)。切片上未见肿瘤累及)

讨论 CD 是一种罕见的巨大淋巴结增生性疾病,2021 年中国 Castleman 病协作组 (China Castleman Disease Network,CCDN)成立并发布专家共识^[3](以下简称共识)。目前国内外指南、共识根据淋巴结受累区域的不同,将 CD 分为单中心型 CD(unicentric CD,UCD)和多中心型 CD(multicentric CD,MCD)^[3,4]。仅有同一淋巴结区域内一个或多个淋巴结受累的 CD 为 UCD,主要发生在纵隔、腹腔、腹膜后、骨盆和颈部等部位^[5]。多个(≥ 2 个)淋巴结区域受累(淋巴结短径 ≥ 1 cm)的 CD 为 MCD。其中 MCD 依据是否感染人类疱疹病毒 8 型(human herpesvirus-8,HHV-8),进一步分为 HHV-8 阳性 MCD 及 HHV-8 阴性 MCD,HHV-8 阴性 MCD 进一步可分为无症状性 MCD(asymptomatic MCD,aMCD)和特发性 MCD(idiopathic MCD,iMCD),iMCD 进一步又可分为 iMCD 非特指型和 iMCD-TAFRO 亚型[以典型表现命名:血小板减少(thrombocytopenia)、水肿或浆膜腔积液(anasarca)、发热或高炎症状态(fever)、肾功能不全(renal dysfunction)、器官肿大(organomegaly)]^[3,6]。依据 Castleman 病国际工作组(Castleman Disease Collaborative Network,CCDN)危险度分层体系,iMCD 区分为“非重型”和“重型”,两者治疗方案有所不同。根据病理形态,CD 可分为透明血管型 CD、浆细胞型 CD 及混合型 CD。根据 CDCN 诊断标准,本病例患者符合两个主要标准(切除淋巴结活检的组织病理学特征与 iMCD 一致,两个以上的淋巴结短轴直径大于 1 cm),两个临床次要标准(乏力、浆膜腔积液),两个实验室次要标准(C 反应蛋白和红细胞沉降率升高,血小板减少),排除了可能会伴发类似 CD 淋巴结病理改变的相关疾病,确诊为 HHV-8 阴性 iMCD 非特指型(非重型),病理分型为透明血管型。

CD 的病因和发病机制尚未完全明确,研究较全面的是 CDCN 提出的 4 种病因学假说:自身免疫性疾病、自身炎症性疾病、恶性肿瘤和感染性疾病^[6]。目前认为白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)与该病关系最为密切^[7]。有研究指出 IL-6 等细胞因子参与的高炎症状态在 MCD 的发病机制中起关键作用^[8]。Li 等^[9]研究报道了间质细胞血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β ,PDGFR β)的突变可能在 UCD 的发病过程中发挥关键作用,并指出 UCD 与活动性病毒感染(如 HIV 或 HHV-8)之间没有明确联系。目前 CD 的流行病学研究仍然较少,其中 UCD 患者没有性别偏好,但男性 MCD 患者略高于女性^[5,10]。MCD 患者 HHV-8 感染率较低,约占 9%^[8],且 iMCD 是我国 MCD 中最常见的类型,其中 iMCD-TAFRO 亚型及重型 MCD 预后较差^[11]。

CD 具有显著的临床异质性,即使同种病理分型的患者,临床表现也存在显著差异^[12]。大多数 UCD 患者无伴随症状,MCD 患者除淋巴结肿大外,往往还伴有发热、盗汗、乏力、体重下降、贫血、肝肾功能不全、容量负荷过多等全身表现。本例患者以胸闷、头昏为首发症状,伴乏力及纳差,无发热、盗汗等,入院后完善辅助检查提示患者存在肾功能不全、C 反应蛋白及红细胞沉降率升高合并心包腔及双侧胸腔积液,

可见不同分型 CD 患者临床表现各有不同。

UCD 患者无论是否伴有高炎症状态或全身症状,对于有可能完整切除病灶的患者,首选外科手术完整切除病灶,但既往有文献报道 UCD 患者手术切除后肺功能逐渐恶化,激素治疗后症状改善不明显,考虑与手术创伤、缝线等外界因素刺激炎症因子产生而导致发病或病情恶化相关^[13]。

MCD 分型较复杂,其治疗方案细分如下:①HHV-8 阳性 MCD:Murphy 等^[14]提出可以采用以利妥昔单抗为基础的治疗。Pria 等^[15]对 84 例患者进行疾病危险分层,低风险患者使用利妥昔单抗单药治疗,高风险患者使用利妥昔单抗联合依托泊苷治疗,2 组患者 2 年和 5 年 OS 率为 91%、88%,2 年和 5 年无复发生存率为 89%、82%,结果提示利妥昔单抗联合依托泊苷治疗可用于高风险 HHV-8 阳性 MCD 患者;②aMCD:观察随诊;③iMCD:目前对抗 IL-6 药物如司妥昔单抗和托珠单抗在 iMCD 的治疗方面已经进行了深入的研究,并证实其作用是显著有效的^[4,6]。依据 CDCN 危险度分层体系定义的“非重型”和“重型”采取不同的治疗策略。非重型 iMCD:van Rhee 等^[16]提出,使用司妥昔单抗每 3 周治疗 1 次,34% 的患者获得持续症状的缓解。根据既往病例报道和回顾性研究数据亦推荐利妥昔单抗作为非重型 iMCD 的一线治疗方案^[3,6]。Han 等^[17]研究证明接受托珠单抗联合糖皮质激素治疗的患者,临床症状和实验室指标均有明显改善。对以上某种一线治疗方案疗效不佳或疾病进展的患者可以考虑包括硼替佐米、西罗莫司、来那度胺等药物的单药或联合治疗^[6]。重型 iMCD:此类患者往往存在显著的器官功能不全,死亡率高。推荐一线联合应用司妥昔单抗和大剂量糖皮质激素,并密切评估病情变化,若发现初始治疗效果不佳,则及时调整为其他二线治疗,如 R $\pm$ CHOP(利妥昔单抗 $\pm$ 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)、BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)等方案^[3]。CD 疗效评价标准采用 CDCN 疗效评估标准^[6]。

本例患者确诊后根据共识选择化疗方案并使用 CDCN 标准评估疗效,首先予以 R+CHOP 治疗 2 个周期后患者症状及生化指标无明显改善,肿大淋巴结大小无明显变化,后调整为 TLD 治疗 2 个周期后症状明显缓解,生化指标较前改善,肿大淋巴结较前明显缩小,整体疗效评估为部分缓解,继续此方案治疗 6 个周期后症状恢复至发病前,生化指标恢复正常,肿大淋巴结较上一周期缩小,达到完全缓解,故改为口服来那度胺维持至今(见图 2B、图 3 及表 1)。本文同样证明接受托珠单抗联合糖皮质激素治疗的 iMCD 患者,临床症状和实验室指标均有明显改善。

CD 目前仍属于罕见病范畴,其病因和发病机制尚未完全明确,诊断仍然具有极大的挑战性,应加强对 CD 机制的进一步研究,从而为指导临床治疗提供有效依据。对不明原因的纵隔淋巴结肿大合并胸腔积液患者应考虑 CD 的可能性。通过细致体检和完善相关检查,取得病理学诊断,依据疾病分型和严重程度进行分层治疗,通过早诊早治改善患者预后。

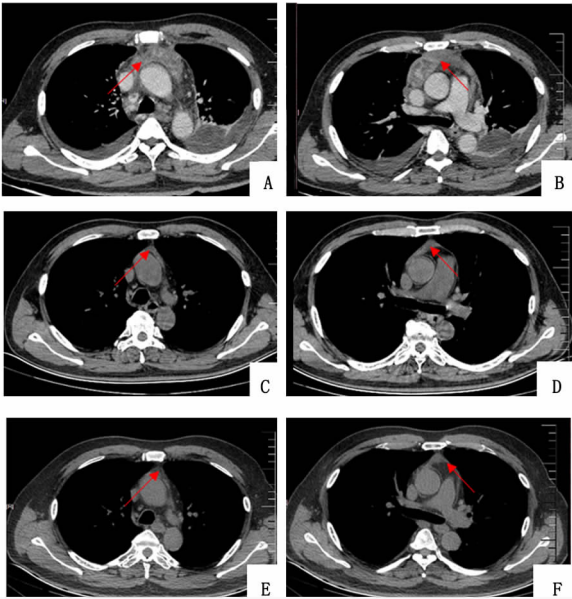


图3 患者各阶段胸部 CT 结果(A~B 为 2020 年 5 月 22 日 CT 结果:双侧胸腔积液伴双肺亚段膨胀不全,前上纵隔占位并纵隔内淋巴结肿大,大小约 5.7cm×3.2cm,考虑为侵袭性胸腺瘤或淋巴瘤,心包少量积液;C~D 为 2021 年 6 月 19 日 CT 结果:左肺下叶钙化灶,前纵隔条片状软组织影,较前范围明显缩小,大小约 1cm×1.2cm,心包少量积液;E~F 为 2023 年 7 月 10 日 CT 结果:左肺下叶钙化灶,前纵隔条片状软组织影较前稍缩小,大小约 0.8cm×1cm)

表 1 疗效评价

项目	R + CHOP (2 个周期)	TLD (2 个周期)	TLD (6 个周期)
生化指标			
CRP(mg/L)	104	36.7	3.8
Hb (g/L)	121	141	145
ALB (g/L)	31.8	40	40.3
GFR	42.6	61.8	90
淋巴结	无变化	明显缩小	较上一周期缩小
症状改善	仍有疲乏、 厌食,无发热, 体重无下降	疲乏、厌食 均改善,无 发热,体重 无下降	恢复至 发病前
整体疗效	疾病稳定	部分缓解	完全缓解

注:CRP;C 反应蛋白;Hb:血红蛋白;ALB;白蛋白;GFR;肾小球滤过率。R + CHOP:利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 阿霉素 + 泼尼松;TLD:托珠单抗 + 来那度胺 + 地塞米松

参考文献

1 Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma[J]. Cancer,1956,9(4):822-

830.

2 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报,2018(5):15-19.

3 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国 CASTLEMAN 病协作组. 中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志,2021,42(7):529-534.

4 van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease[J]. Blood Adv,2020,4(23):6039-6050.

5 Molacek J, Treska V, Skalicky T, et al. Unicentric form of Castleman's disease pitfalls of diagnosis and surgical treatment[J]. Front Oncol, 2023,13:1057683.

6 van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease[J]. Blood,2018,132(20):2115-2124.

7 刘海玲,范磊,李建勇. Castleman 病的诊疗进展[J]. 中华血液学杂志,2020,41(8):697-700.

8 González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis[J]. Rheumatology (Oxford),2023,62(4):1426-1435.

9 Li Z, Lan X, Li C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease[J]. Leukemia,2019,33(4):1035-1038.

10 Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. Blood,2020,135(16):1353-1364.

11 Zhang L, Dong YJ, Peng HL, et al. A national multicenter retrospective study of Castleman disease in China implementing CDCN criteria[J]. Lancet Reg Health West Pac,2023,34:100720.

12 张路,李剑. 白细胞介素-6 靶向治疗前时代的中国 Castleman 病诊疗现状[J]. 协和医学杂志,2023,14(5):911-914.

13 赵雅娟,赵建平,倪望. Castleman 病并肺通气功能障碍 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(3):255-258.

14 Murphy C, Hawkes E, Chionh F, et al. Durable remission of both multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma with valganciclovir, rituximab and liposomal doxorubicin in an HHV-8-positive, HIV-negative patient[J]. J Clin Pharm Ther,2017,42(1):111-114.

15 Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients[J]. Blood,2017,129(15):2143-2147.

16 van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol,2014,15(9):966-974.

17 Han PY, Chi HH, Su YT. Idiopathic multicentric Castleman disease with pulmonary and cutaneous lesions treated with tocilizumab: A case report[J]. World J Clin Cases,2020,8(20):4922-4929.

(2023-11-24 收稿 2025-04-16 修回)