

· 病例报告 ·

伴有大量腹水的多中心型 Castleman 病 1 例

顾萌萌, 赵艳红*, 王雨晴, 刘梦琳, 暴苗, 杜金环

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150001)

【关键词】 Castleman 病; 多发性淋巴结肿大; 利妥昔单抗; 糖皮质激素

【中图分类号】 R551.2

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.197

Castleman 病是一种以弥漫性淋巴结肿大、脾肿大、贫血、血小板增多、高球蛋白血症、血清炎症因子升高和全身炎症反应为特征的淋巴增殖性疾病。其临床表现缺乏特异性, 需完全根据病理学改变方可确诊。本文报道 1 例伴有大量腹水的多中心型 Castleman 病的临床特点及诊疗策略, 并进行了鉴别诊断的相关分析, 为 Castleman 病的诊断提供线索。在临床工作中, 当患者出现全身性淋巴结肿大伴大量浆膜腔积液、少尿、低蛋白血症等广泛性全身表现时, 应根据临床表现进一步行淋巴组织病理活检, 避免误诊或漏诊。

1 临床资料

患者, 女性, 56 岁。主因“腹胀、纳差伴淋巴结肿大 3 个月”于 2017 年 4 月 26 日入住哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科。患者近 3 个月来无明显诱因出现腹胀、纳差, 并呈进行性加重, 伴全身多发性淋巴结肿大、呼吸困难及全身不适, 后逐渐出现少尿、低蛋白血症。病程中饮食、睡眠欠佳, 体质量下降 13 kg。

入院查体。一般状态欠佳, 体温 36.6℃, 脉搏 78 次/min, 血压 116/68 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 呼吸 18 次/min。结膜苍白, 双侧颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟淋巴结可触及肿大。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音及其他心音。触诊腹部膨隆, 无压痛及反跳痛, 肌紧张(-), 肝脾未触及, 亦未触及腹部异常肿块, 移动性浊音阳性, 双下肢中度凹陷性水肿。既往史: 否认高血压、糖尿病及心脏病等病史, 有青霉素过敏史, 无输血史。

辅助检查。血常规: 白细胞 (white blood cell, WBC) $13.49 \times 10^9/L$, 红细胞 (red blood cell, RBC) $2.95 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 72.92 g/L, 血小板 (platelet, PLT) $237 \times 10^9/L$ 。C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 89.50 mg/L, 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 阳性。抗 EB 病毒 IgM 抗体阳性。血清及尿免疫固定电泳正常。免疫球蛋白定量正常。肺 CT 见纵隔及双侧腋窝多发淋巴结肿大, 双侧胸腔积液、叶间积液及心包积液。肝、胆、脾、胰腺彩色超声见肝轻度肿大, 肝内结节, 脾大, 腹腔积液。浅表器官彩色超声可见双侧颈部及锁骨上、双侧腋窝区、双侧腹股沟

多发淋巴结肿大。颈部淋巴结活检支持多中心型 Castleman 病的诊断。

治疗经过。入院后即进行补充白蛋白、利尿及抗炎等治疗, 明确诊断后于 2017 年 5 月 15 日至 19 日行第 1 次化疗 (环磷酰胺 0.4 g, 1 次/d, 静脉注射 5 d; 醋酸泼尼松 100 mg, 1 次/d, 口服 5 d), 患者腹水量逐渐减少, 腹胀、纳差、呼吸困难等症缓解, 下肢水肿逐渐减轻, 淋巴结明显缩小。2017 年 5 月 26 日病情好转出院。患者先后于我院巩固治疗 5 次, 第 2、3 疗程给予利妥昔单抗、CHOP 方案联合治疗 (第 1 天给予甲泼尼龙 40 mg、于利妥昔单抗前静脉注射, 利妥昔单抗 50 ml 静脉泵入, 地塞米松 5 mg、于利妥昔单抗后静脉注射, 长春地辛 5 mg 静脉注射, 吡柔比星 70 mg 静脉注射, 环磷酰胺 1.05 g 静脉注射, 醋酸泼尼松 100 mg, 1 次/d, 口服 5 d), 第 4、5、6 疗程给予单独 CHOP 方案化疗 (第 1 天吡柔比星 70 mg 静脉注射, 环磷酰胺 1.05 g 静脉注射, 醋酸泼尼松 100 mg, 1 次/d, 口服 5 d)。

2 讨论

Castleman 病可按多种方式分类, 如按淋巴结累及范围可分为局限型 Castleman 病 (localized Castleman Disease, LCD) 和多中心型 Castleman 病 (multi-centered Castleman Disease, MCD)。按病理学特点可分为 3 种类型: 透明血管型 (hyaline-vascular, HV)、浆细胞型 (plasma cell, PC) 和混合型 (MIX)。其临床表现缺乏特异性, LCD 常症状轻微, 可能与肿大的淋巴结压迫邻近结构有关^[1-3]。MCD 常伴有多器官、多系统及多部位受累的表现^[4], 如发热、乏力、体质量减轻、水肿、贫血、低蛋白血症^[2]。Castleman 病主要发生于淋巴组织, 易发部位依次为胸部、颈部、腹部和骨盆, 淋巴外部位包括肺、喉、腮腺、胰腺、脑膜及肌肉等^[5]。

Castleman 病的病因尚未明确。多数研究认为病毒感染可能是主要病因。有报道曾指出, LCD 涉及由于细胞因子失调引起的淋巴结肿大、全身炎症症状和器官功能障碍等, 且用人重组抗 IL-6 受体抗体治疗后症状改善, 说明 IL-6 在 Castleman 病发病中有重要作用。人类疱疹病毒 8 型 (human herpes virus, HHV-8) 与 MCD 显著相关并且驱动个体中的细

胞因子失调^[6],因此推测免疫缺陷可能是本病的发病机制之一。

通过实验室、放射学和细胞学检查可排除本病相关疾病的鉴别诊断。结合淋巴结活检、免疫固定电泳、免疫球蛋白定量测定,我们排除了恶性肿瘤(淋巴瘤及浆细胞瘤)的可能性。根据患者肺CT扫描及实验室检查,基本可排除结核病。一些自身免疫性疾病可通过临床表现和血清学检查被排除。值得注意的是,该患者ANA单项为阳性,但由于患者没有关节炎、光过敏及颊部红斑等表现,且部分Castleman病患者可出现ANA、抗双链DNA抗体、类风湿因子等自身抗体阳性,因此患者可排除风湿性疾病的可能。部分患者出现单克隆免疫球蛋白,有Castleman病合并POEMS综合征[多发性神经病变(polyneuropathy, P)、脏器肿大(organomegaly, O)、内分泌病变(endocrinopathy, E)、单克隆γ球蛋白病(monoclonal gammopathy, M)和皮肤改变(skin changes, S)]可能,但由于本例患者不存在多发性神经病、内分泌疾病、单克隆γ球蛋白病和皮肤病变基本症状和体征,且患者表现正常的多克隆免疫球蛋白,故可排除POEMS综合征^[7]。因此,可明确诊断为MCD。

Castleman病的治疗尚未建立标准的共识。HV型或PC型单中心病几乎可以治愈,放疗对于手术效果不佳的患者可能是一个可行的选择。PC型Castleman病患者通常有明显自身免疫功能异常的临床表现,因此临床上多种免疫治疗药物,如抗CD20单抗(利妥昔单抗)和抗IL-6及其受体的单抗治疗可取得一定疗效^[8]。抗病毒药物(如更昔洛韦)可能是HHV-8感染患者的最佳治疗选择。细胞减灭疗法(化疗)可用于MCD。最常用的化疗方案是环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、以及泼尼松(“CHOP”疗法)或地塞米松(“CVAD”疗法)^[9]。

Castleman病是一种少见的病因不明的反应性淋巴结病,对其发病率缺乏准确的统计资料^[10]。在临床工作中,当患者出现全身性淋巴结肿大伴大量浆膜腔积液、少尿、低蛋白血症等广泛性全身表现时,应根据临床表现进一步行淋巴结组织病理活检,避免误诊或漏诊。

【参考文献】

[1] Alhoulihy S, Ahmad B, Alrstom A, et al. Castleman's disease with TAFRO syndrome: a case report from Syria [J]. *Oxf Med*

Case Reports, 2017, 2017(6): omx021. DOI: 10.1093/omcr/omx021.

- [2] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.
- [3] Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease [J]. *Cancer Control*, 2014, 21: 266-278. DOI: 10.1177/107327481402100403.
- [4] Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease [J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1658-1668. DOI: 10.1182/blood-2016-11-748855.
- [5] Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, et al. Castleman disease: the great mimic [J]. *Radiographics*, 2011, 31(6): 1793-1807. DOI: 10.1148/rg.316115502.
- [6] Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel GS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2924-2933. DOI: 10.1182/blood-2013-12-545087.
- [7] Yu H, Yao F, Li Y, et al. Castleman disease variant of POEMS syndrome complicated with multiple cerebral infarction: a rare case report and review of literature [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13578-13583.
- [8] Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2014, 124(24): 3544-3552. DOI: 10.1182/blood-2014-07-586800.
- [9] Basnayake BMDB, Wazil AWM, Kannangara T, et al. Multicentric Castleman disease of hyaline vascular variant presenting with unusual systemic manifestations: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1): 135. DOI: 10.1186/s13256-017-1294-3.
- [10] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].第3版.北京:科学出版社,2007:236.
- Zhang ZN, Shen T. *Diagnosis and curative effect of blood diseases* [M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 236.

(编辑:兆瑞臻)