

儿童Castleman病2例并文献复习

郭淑云, 李学荣*

青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月26日

摘要

Castleman病是一种罕见病。现报道2例儿童Castleman病的临床资料, 结合文献复习分析Castleman病的发病机制、临床特点、实验室检查以及临床治疗及预后情况, 以提高对该病的认识及诊治。

关键词

Castleman病, 巨大淋巴结, 儿童

Two Cases of Castleman Disease in Children and Literature Review

Shuyun Guo, Xuerong Li*

Department of Pediatric Hematology and Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 26th, 2024

Abstract

Castleman disease is a rare disease. Clinical data of 2 cases of Castleman disease in children were reported. The pathogenesis, clinical features, laboratory examination, clinical treatment and prognosis of Castleman disease were analyzed by reviewing literature, so as to improve the understanding, diagnosis and treatment of the disease.

Keywords

Castleman Disease, Giant Lymph Nodes, Children

*通讯作者。

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

Castleman 病(Castleman disease, CD)是一种罕见疾病,年发病率约 5/100 万[1],2018 年入选国家卫生健康委员会发布的《第一批罕见病目录》。Castleman 病的中位发病年龄为 34 岁,年龄范围 2~84 岁[2]。既往大多数文献报道病例多为成年患者,儿童患者少见,例如有系统性文献综述中报道病例数小于 17 岁年龄组仅占 11% [3]。现报道 2 例儿童 Castleman 病。

2. 病例资料

病例 1, 患儿, 女, 10 岁 1 月, 因“发现右侧颈部肿物 1 年”于 2023 年 7 月 15 日入院。患儿无颈部疼痛、发热、盗汗及体重下降等全身症状, 就诊于我院耳鼻喉科门诊, 超声检查提示右侧颈部淋巴结肿大, 行颈部淋巴结穿刺活检术, 病理诊断: 淋巴组织增生性病变, 淋巴滤泡结构存在, 部分滤泡套区增生明显, 滤泡间区小血管增生, 考虑为反应性增生, 嘱观察随访, 颈部包块逐渐增大, 遂收住院。

入院查体: 一般情况好, 右侧颈部可见一肿物, 约 4.8 × 3.6 cm, 质地稍韧, 稍触痛。心肺腹部查体无异常发现。

辅助检查: 颈部超声检查: 右颈部 II 区见低回声团, 大小约 4.7 × 3.8 × 1.9 cm, 形态规则, 边界清, 回声不均匀, 内见髓质样结构, 内见丰富血流信号, 右颈部另见数个肿大淋巴结, 大者 3.0 × 1.1 cm (II 区), 门髓结构清。结论: 考虑为肿大淋巴结, Castleman 病? 颈部 CT 平扫: 右侧颈动脉鞘区见椭圆形等密度软组织影, 边界较清, 密度均匀, 邻近组织受压推移, 病灶较大层面范围约 33 × 26 mm。血常规、CRP、生化、血凝常规结果均正常。

于全麻下行右侧颈部肿物切除术, 术中见: 右侧颈部中上份、颈动脉鞘外侧, 多发肿大淋巴结, 最大者约 5 × 4 cm 大小, 挤压颈鞘向中线移位, 切面灰黄鱼肉样, 与周围组织无明显粘连。术后病理: 淋巴组织增生性病变, 淋巴滤泡结构存在, 部分滤泡套区增生, 个别生发中心萎缩、消失, 并见小血管增生并长入滤泡, 考虑为 Castleman 病(透明血管型)。免疫组化: CD3 示(T 细胞+), CD20 示(B 细胞+), CD10 (+), CyclinD1 (少量+), Bcl-2 (生发中心-), Bcl-6 (+), SOX11 (-), MUM1 (+), Ki-67 (+, 约 20%), CD21 示 FDC 网(+), CD30 (-), ALK (SP8) (-)。原位杂交: EBER (-)。诊断 Castleman 病(透明血管型)。出院后门诊复查及电话随访至今 5 个月, 患儿无病情复发, 达完全缓解。

病例 2, 患儿, 女, 12 岁 10 月, 因“面色苍白伴乏力 1 年, 发热 20 天”于 2023 年 7 月 18 日入院。患儿无明显原因出现面色苍白伴乏力, 体重下降, 外院血常规提示小细胞低色素性贫血, 间断口服铁剂 2 月, 贫血无好转。入院前 20 天出现发热, 体温 37~38℃, 伴咳嗽, 抗生素治疗无效, 遂入院。

入院查体: 体重 34.9 kg, 身高 164 cm, 精神可, 消瘦体型, 营养不良, 贫血貌, 未触及明显肿大浅表淋巴结, 巩膜无黄染, 心肺查体未见异常。腹平软, 肝脾不大, 左下腹可触及一包块, 约 3 cm × 4 cm, 质地稍韧, 稍压痛, 活动度差。

辅助检查: 血常规: WBC $10.5 \times 10^9/L$ 、HB 87 g/L、MCV 67.5fL、MCH 19.2pg、MCHC 285 g/L、PLT $634 \times 10^9/L$ 、Ret 1.58%, CRP 112.16 mg/L, PCT 0.2 ng/mL, ESR 101.0 mm/1h, 铁蛋白 207.20 ng/mL, 白蛋白低 30.7 g/L, 球蛋白明显升高 49.4 g/L, 外周血涂片见成熟红细胞多呈缙钱状排列, 骨髓象示骨髓增生活跃, 粒:红 = 1.88:1, 红系以中、晚幼红为主, 分裂相可见, 部分有核红细胞浆偏少, 成红轻度大小

不一, 血小板成堆、易见, 细胞外铁(+), 细胞内铁 3% (无环铁, 仅含 1 个铁颗粒), 免疫球蛋白 IgG 升高, 血凝常规纤维蛋白原明显升高 7.61 g/L、APTT 稍延长, 肝肾功能、贫血相关检测无异常, 多种病原学相关检查及多种自身抗体检测皆阴性。

入院后静脉应用头孢哌酮抗感染治疗效果不佳, 进一步查细胞因子谱 IL-648.32 pg/mL, 明显升高, 淋巴细胞精细分型示 B 细胞明显增高、活化抑制/细胞毒性 T 细胞明显下降, 直接 Coombs 试验弱阳性、间接 Coombs 试验阴性, 甲功五项正常、布鲁氏菌乳胶凝集试验阴性, 腹部肿块超声见腹腔内数个肿大淋巴结, 大者 4.9 × 3.4 cm (左侧腹腔), 髓质不清, 内略呈网格样, 内见条状血流信号。体表肿物淋巴结超声及胸部 CT 未见异常。行超声引导下淋巴结穿刺活检, 术后病理诊断: 淋巴滤泡及淋巴窦结构可见, 副皮质区血管增生, 伴浆细胞局灶片状分布, 免疫组化示少量 TDT 阳性细胞散在分布。免疫组化: CD3 (T 细胞+), CD20 (B 细胞+), CD10 (生发中心+), Bcl-2 (生发中心-), Bcl-6 (生发中心+), CD21 (FDC 网+), Ki-67 (滤泡间区阳性率约 10%), CD30 (-), ALK (SP8) (-), Pax-5 (B 细胞+), TDT (-), EBER (-)。因穿刺标本少明确诊断困难, 不能除外 Castleman 病, 进一步行腹腔增强 CT 示腹腔及腹膜后多发软组织密度影, 大者约 42 × 36 mm, 强化密度尚均匀。行腹腔镜手术探查见: 肿大的淋巴结位于左下腹部小肠肠系膜末端, 长径约 4~5 cm, 淋巴结附着处肠管血运差, 因游离困难, 转行开放手术, 术中完整切除左下腹 2 枚肿大淋巴结及临近可疑累及肠段。术后二次病理诊断: 淋巴结结构存在, 可见大量增生的淋巴滤泡结构, 少部分区域滤泡生发中心萎缩, 套区增生, 滤泡间区小血管增生并透明变性, 淋巴结被膜增厚, 被膜下窦及淋巴窦结构不明显, 小梁纤维组织增生伴胶原化及少量浆细胞浸润, 免疫组化同上, 切除肠管为小肠组织, 间质血管扩张充血出血, 局部浆膜面见炎细胞浸润, 符合 Castleman 病(透明血管型); 分子病理学: 淋巴细胞各亚群表型未见明显异常。术后第 9 天行 PET-CT 未发现有意义淋巴结, 确诊为单中心型 Castleman 病。术后第 2 天患儿体温下降至正常, 血小板计数、CRP、ESR、血清铁蛋白及纤维蛋白原迅速下降, 约 20 天后皆恢复正常。出院后口服铁剂治疗 10 天复查血红蛋白恢复正常, 红细胞指数近 1 月时达正常。电话随访至今 5 个月患儿体重增长约 10 kg, 无病情反复, 达完全缓解。

3. 讨论

Castleman 病是一组异质性淋巴组织增生性疾病, 发病率极低, 主要见于成人, 可发生于任何年龄, 无明显性别差异[2], 儿童病例报道少见, 有报道称儿童发病年龄 2 个月到 17 岁不等, 主要发生于青少年, 平均年龄 10.8 ± 4.7 岁[4]。

CD 可发生于淋巴系统的任何部位, 以颈部、纵隔、腹部和腋窝淋巴结区域最常见, 有报道称 CD 发生于颈部的占比达 29%, 而发生于纵隔及腹部的病例占比可达 33% [5]。其受累淋巴结具有特异性的组织病理学表现, 因此淋巴结病理活检是 CD 诊断金标准, 国际惯例通常将其病理分型分为透明血管型、浆细胞型及混合型。

按照受累淋巴结区域多少, CD 临床分型包括单中心 CD (UCD, 受累淋巴结仅限于一个淋巴结区域) 和多中心 CD (MCD, ≥ 2 个淋巴结区域受累, 淋巴结短径需 ≥ 1 cm) [6], 而 MCD 又根据是否感染人类疱疹病毒 8 (HHV-8) 分为 HHV-8 相关 MCD (HHV8-MCD) 和 HHV-8 阴性特发性 MCD (iMCD)。文献报道, UCD 和 MCD 发病率在成人中存在较大差异[1], 例如美国每年 CD 病例中约 75% 是 UCD, 而在日本, CD 的总发病率相似, 但 MCD 占 70%, UCD 占 30%, 造成这种差异的原因尚不清楚。在儿童中, 所有形式的 CD 都可能出现, 但以 UCD 为主, 约占病例的 75% [1] [6], 而 UCD 以透明血管型为主, MCD 中浆细胞型较多[5] [7] [8]。

CD 发病机制尚不清楚。UCD 可能由淋巴结基质细胞克隆扩增引起, 细胞可能来源于滤泡树突状细胞[9], 有研究证明透明血管型 UCD 中的树突状细胞成分经常表现出发育不良的特征, 呈现出滤泡中心

的显著耗竭,而滤泡间区细胞基质和血管的增多被进一步表明存在克隆细胞遗传学异常[10]。iMCD 的发生可能继发于自身炎症或免疫机制、肿瘤细胞异位细胞因子分泌或非 HHV-8 病毒感染引起的多克隆淋巴增殖导致的高细胞因子血症[11], IL-6 及其上下游信号通路的异常激活似乎发挥重要作用[12]。大多数成人 HHV8-MCD 通常发生在与 HIV 和 HHV-8 感染相关的免疫缺陷背景下, HHV 中编码参与调节细胞途径的病毒基因在 HHV-MCD 发病机制中起核心作用[1]。而极少有报道儿童 CD 与 HHV-8 感染相关,先天免疫系统的失调可能是儿童 CD 发病机制的关键[13]。

UCD 以淋巴结肿大为主要临床表现,大多数 UCD 患者无伴随症状,少数巨大淋巴结可产生局部压迫症状[14][15],少部分病例伴有发热、体重下降、血象异常等全身症状。除淋巴结肿大外, MCD 患者往往还伴有全身表现,如发热、盗汗、乏力、体重下降、贫血、肝功能不全、肾功能不全、容量负荷过多(全身水肿、胸水、腹水等等)[16],但在儿童 UCD 患者中发生全身症状的概率高于成人[7]。但由于 iMCD 还可能与许多自身免疫性疾病(如银屑病或重症肌无力)或自身炎症性疾病(如家族性地中海热)同时发生[9],病理诊断具有一定重叠性,需考虑其他次要诊断标准[17]。

所有 UCD 患者手术切除是首选治疗方法[18],手术不仅能够去除 CD 病灶,还能够改善高炎症状态及愈后[19],术后 5 年生存率达 80% 以上,儿童则更高,而未能通过手术切除治疗的 UCD 会导致显著的死亡率[20]。对于不能通过手术切除的 MCD 患者,目前无统一治疗方案,激素最常用作 iMCD 患者的治疗[21],免疫调节剂或基于淋巴瘤治疗的联合化疗等也有报道,效果有待评估。而司妥昔单抗或托珠单抗作为针对 IL-6 的靶向治疗可能具有更高的安全性[22],需要注意的是, MCD 经药物治疗后应再次评估病灶的可切除性,若病灶缩小且具有可切除性,仍应考虑手术切除。

本文中两例患儿皆诊断为 UCD,年龄均为青少年,病史长达一年余才得以确诊,其中 1 例患儿合并明显的全身症状、炎症反应相关指标(CRP、ESR、铁蛋白、IL-6)明显升高,均行手术切除,病例 1 完整切除肿物,病例 2 部分切除,术后病情快速好转,术后随访 5 月均未见复发。临床中,对淋巴结较明显肿大并不明原因发热的儿童,需注意 CD 的可能诊断,避免误诊漏诊。

参考文献

- [1] Carbone, A., Borok, M., Damania, B., et al. (2021) Castleman Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>
- [2] Simpson, D. (2018) Epidemiology of Castleman Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **32**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.001>
- [3] Liu, A.Y., Nabel, C.S., Finkelman, B.S., et al. (2016) Idiopathic Multicentric Castleman's Disease: A Systematic Literature Review. *The Lancet Haematology*, **3**, E163-E175. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00006-5)
- [4] Parez, N., Bader-Meunier, B., Roy, C.C. and Dommergues, J.P. (1999) Paediatric Castleman Disease: Report of Seven Cases and Review of the Literature. *European Journal of Pediatrics*, **158**, 631-637. <https://doi.org/10.1007/s004310051166>
- [5] Haap, M., Wiefels, J., Horger, M., et al. (2018) Clinical, Laboratory and Imaging Findings in Castleman's Disease—The Subtype Decides. *Blood Reviews*, **32**, 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.11.005>
- [6] 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.
- [7] Borocco, C., Ballot-Schmit, C., Ackermann, O., et al. (2020) The French Paediatric Cohort of Castleman Disease: A Retrospective Report of 23 Patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1345-5>
- [8] Sopfe, J., Endres, A., Campbell, K., et al. (2019) Castleman Disease in Pediatrics: Insights on Presentation, Treatment, and Outcomes from a Two-Site Retrospective Cohort Study. *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27613. <https://doi.org/10.1002/pbc.27613>
- [9] Chang, K., Wang, Y., Hung, L., et al. (2014) Monoclonality and Cytogenetic Abnormalities in Hyaline Vascular Castleman Disease. *Modern Pathology*, **27**, 823-831. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.202>

-
- [10] Wu, D., Lim, M.S. and Jaffe, E.S. (2018) Pathology of Castleman Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **32**, 37-52. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.004>
- [11] González García, A., Fernández-Martín, J. and Robles Marhuenda, Á. (2023) Idiopathic Multicentric Castleman Disease and Associated Autoimmune and Autoinflammatory Conditions: Practical Guidance for Diagnosis. *Rheumatology*, **62**, 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac481>
- [12] Fajgenbaum, D.C., Van Rhee, F. and Nabel, C.S. (2014) HHV-8-Negative, Idiopathic Multicentric Castleman Disease: Novel Insights into Biology, Pathogenesis, and Therapy. *Blood*, **119**, 2924-2933. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-545087>
- [13] Fajgenbaum, D.C. (2018) Novel Insights and Therapeutic Approaches in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood*, **132**, 2323-2330. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-848671>
- [14] Leroy, S., Moshous, D., Cassar, O., et al. (2012) Multicentric Castleman Disease in an HHV-8-Infected Child Born to Consanguineous Parents. *Pediatrics*, **1**, e199-e203. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2739>
- [15] Farruggia, P., Trizzino, A., Scibetta, N., et al. (2011) Castleman's Disease in Childhood: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Italian Journal of Pediatrics*, **37**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
- [16] Kachur, E., Ang, L.C. and Megyesi, J.F. (2002) Castleman's Disease and Spinal Cord Compression: Case Report. *Neurosurgery*, **50**, 399-403. <https://doi.org/10.1227/00006123-200202000-00031>
- [17] Fajgenbaum, D.C., Uldrick, T.S., Bagg, A., et al. (2017) International, Evidence-Based Consensus Diagnostic Criteria for HHV-8-Negative/Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood*, **129**, 1646-1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933>
- [18] Van Rhee, F., Oksenhendler, E., Srkalic, G., et al. (2020) International Evidence-Based Consensus Diagnostic and Treatment Guidelines for Unicentric Castleman Disease. *Blood Advances*, **4**, 6039-6050. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- [19] Zhang, M., Jia, M., Chen, J., et al. (2021) UCD with MCD-Like Inflammatory State: Surgical Excision Is Highly Effective. *Blood Advances*, **5**, 122-128. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003607>
- [20] Talat, N., Belgaumkar, A.P. and Schulte, K. (2012) Surgery in Castleman's Disease. *Annals of Surgery*, **255**, 677-684. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318249dcde>
- [21] Mukherjee, S., Martin, R., Sande, B., et al. (2022) Epidemiology and Treatment Patterns of Idiopathic Multicentric Castleman Disease in the Era of IL-6-Directed Therapy. *Blood Advances*, **6**, 359-367. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441>
- [22] Van Rhee, F., Wong, R.S., Munshi, N., et al. (2014) Siltuximab for Multicentric Castleman's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 966-974. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70319-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70319-5)