

· 综 述 ·

胸内 Castleman 病研究进展

刘小龙, 张 雷 综述, 李德闽 审校

〔摘要〕 Castleman 病是一种少见的淋巴结增生性疾病, 该病可发生于任何有淋巴组织的地方, 最常发生于胸内, 其病因可能与感染、细胞因子表达及免疫机制异常有关; 且临床及影像学表现多样, 术前诊断困难, 易漏诊误诊, 需病理才能确诊。目前治疗方法包括手术切除、化疗、放疗和靶向治疗等, 但总体效果欠佳。为提高此疾病认识, 现就胸内 Castleman 病研究进展做一综述。

〔关键词〕 Castleman 病; 临床表现; 治疗

〔中图分类号〕 R561 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.024

Castleman 病(Castleman's disease, CD) 又名巨大淋巴结增生、血管滤泡性淋巴结增生, 是一种病因不明的介于良恶性之间的交界性慢性淋巴结增生性疾病。1956 年 Castleman 等^[1] 首先报道了此病的病理、临床特征并命名, 主要临床分型为单中心型(local Castleman disease, LCD) 和多中心型(multicentric Castleman disease, MCD), 组织学分型为透明血管型(hyaline vascular variant, HVV)、浆细胞型(plasma cell variant, PCV) 和混合型(Mix)。此病发病机制复杂, 临床及影像学表现多样, 术前诊断困难, 漏诊和误诊率较高, 需依靠病理才能最终确诊。治疗方法包括手术切除、化疗、放疗和靶向治疗等。目前研究不断深入, 但因 CD 临床比较少见, 临床表现多样, 诊断较为困难, 且治疗效果欠佳, 加强对此病认识, 有助于提高对此病的诊断、减少误诊漏诊及改善患者治疗, 从而提高患者生存期。本文就胸内 CD 研究进展做如下综述。

1 发病特点

Castelman 病可发生于任何有淋巴组织存在的部位。该病最常发生于胸内, 其中纵隔受累最为多见(60% ~ 70%), 颈部(10% ~ 14%), 腋窝、腹部、皮下肌肉等也偶有累及^[2]。CD 可发生在任何年龄段, 甚至婴幼儿, 但多发于成年人, 研究显示 HVV 型多发生于男性患者, 平均年龄在 40 岁; PCV 型平均年龄在 65 岁, 且发病无明显性别差异^[3]。

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金(2014035)

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院心胸外科

通讯作者: 李德闽, E-mail: dr.demin@126.com

2 组织学分型

Flendrig^[4] 根据病理组织学特点将 CD 分为 2 个基本类型: 透明血管型和浆细胞型。Keller 等^[5] 把兼有两者特点的变异性称之为混合型。目前研究显示, 透明血管型约占 91%, 其组织病理学上表现为滤泡内和滤泡间淋巴组织增生, 浆细胞型约占 9%, 组织病理学上表现为大滤泡和滤泡间浆细胞浸润为主但血管增生较为少见, 而混合型罕见。根据其器官受累和淋巴结分布情况临床可分为局灶型或单中心型和弥散型或多中心型, 前者病理以透明血管型为主且多无明显临床症状, 后者病理以浆细胞型为主, 表现为分散的肿大淋巴结且伴有不同程度的全身症状。

3 发病机制

CD 发病机制和病因目前尚不清楚, 可能与感染、炎症、免疫缺陷有关。目前大部分研究显示 CD 病因可能主要与三方面因素相关: ①人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV)-8 感染: 已有研究显示 HHV-8 与卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)疾病的发生发展过程有关, 被认为是 KS 肉瘤相关疱疹病毒。目前关于 HHV-8 感染在 MCD 发病中的机制已成为研究的热点, 尤其是在人类免疫缺陷病毒感染及患卡波西肉瘤的人群中, CD 的发病率明显增高, 几乎所有人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性的 CD 病例均发现 HHV8/KS 感染, 且有研究显示抗病毒治疗可缓解 MCD 的症状^[6-7]。②细胞因子: 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 是白细胞介素家族的重要成员之一, 是强有力的 B 淋巴细胞分泌刺激因子, 由多种细胞合成分泌并作用于相关组织和器官^[8]。研

究认为 IL-6 是导致 CD 发生发展的重要因子,相关基础研究亦显示 IL-6 过渡的表达可诱导大鼠出现类 MCD 综合征。临床研究显示 CD 患者血清、增生淋巴结合发中心的 B 细胞及部分滤泡树突状细胞中 IL-6 表达明显增加,而血清 IL-6 炎症因子水平与全身症状呈明显的正相关,经治疗后 IL-6 炎症因子水平明显下降且全身症状好转,研究显示利用人重组抗 IL-6 因子受体抗体进行治疗后,MCD 全身症状显著好转,治疗后的淋巴结活检提示增生的滤泡显著减少,表明增生的淋巴滤泡与 IL-6 炎症因子直接相关^[9-10]。③免疫机制:已有研究发现 HHV-8 感染在 HIV 感染相关的 MCD 患者中几乎达 100%,而与 HIV 感染无关的 MCD 患者中约达 40%,可见免疫缺陷或免疫调节异常在 CD 发生发展中有一定的作用^[11]。其他如血管生成疾病、EB 病毒感染等病因目前尚有较大争议。目前多数研究认为血管增生可能只是 CD 发生发展过程中的一个阶段,且 EB 病毒可能不是 CD 的病因,而只是 CD 发生发展过程中的一种伴发感染^[12]。

4 临床表现

根据患者病变部位及组织病理学分型不同,临床表现也不同。LCD:90% 以上 CD 属于 HVV 型,临床症状少见,偶有胸痛、咳嗽、背部疼痛和呼吸困难等非特异性症状,实验室检查亦多无明显异常,偶可见红细胞沉降率加快、贫血、肝肾功能异常等;而 PCV 型较少见,中老年患者多发,临床表现上多有长期消瘦、发热、贫血等症状。MCD:病理学主要表现为浆细胞型,患者常伴有全身症状,表现为全身多处淋巴结肿大或深部淋巴结肿大,除盗汗、发热等全身症状外,常常有其他系统受累,可有低蛋白血症、肝脾肿大、肾功能不全、POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome) 综合征等^[13];部分还可以出现某些特殊表现,如肾病综合征、淀粉样变性、骨髓纤维化、自身免疫性血细胞减少、干燥综合征、口角口腔炎等。累及周围神经和肺部时,可引起周围性神经炎、闭塞性细支气管炎肺炎等病变^[14-15]。

5 胸内 Castleman 病的影像学特征

CD 影像学上无明显特异性,与多种疾病极其相似,如胸腺瘤、结节病、淋巴瘤、肺结核、神经源性肿瘤等。LCD 患者多数 CT 上表现为均一界限清楚的软组织肿块,肺门或纵隔病变为类圆形、圆形,密度多较均匀,边界清或呈分叶状,其内可伴有点状、短

条状或条索状钙化,但缺乏特异性。但随着 CT 检查技术的提高和进步,近期研究显示应用动态增强和分期扫描方法,在 CT 动态扫描时可表现出较为典型的征象:可见病灶强化明显和延迟后消失的特征性征象,早期强化程度与大血管相似,呈现延迟强化的特点,肿物边缘可见明显强化征象^[16]。MRI 检查时间长,心血管搏动及呼吸运动易产生伪影,且显示特征性的钙化不如 CT 理想,但利用多方位成像对病变定位和解剖关系复杂的部位显示其毗邻关系方面较 CT 优越。MRI 表现为:T₁WI 均匀等信号,T₂WI 高信号^[2]。Germaine 等^[17]报道称透明血管型 CD 的多个血管造影一致表现为广泛的新生血管生成且伴有均匀的毛细血管充盈,而 MCD 病影像学表现较多且不典型,病变范围较广泛,CT 表现为纵隔内常可见多发大小不等的结节,为密度不均匀软组织影,增强呈轻中度强化。

6 诊断和鉴别诊断

胸内 CD 确诊主要依靠组织病理学。Frizzera^[18] 1988 年提出 CD 的诊断标准,LCD:单一部位淋巴结肿大,组织病理学上具有典型的增生表现,除外原发病可能,且多无全身症状如球蛋白升高、贫血等,肿物切除后患者长期存活率较高。MCD 诊断标准:具有典型表现的组织病理学改变,显著肿大淋巴结累及外周淋巴结,有多系统器官受累表现,并且排除其他可能病因,化疗、放疗、手术仅获部分缓解。LCD 患者的胸内多发肿大的淋巴结,在排除纵隔及肺内各种良恶性肿瘤后需考虑此病的可能。发生在胸内 MCD,除需与淋巴瘤相鉴别外,还需要与结节病、转移瘤、淋巴结结核、非特异性淋巴结炎及少见的淋巴结疾病相鉴别。发生在肺门的 CD 应与中心型肺癌鉴别。发生于后纵隔的 CD 应与神经纤维瘤或神经鞘瘤鉴别。鉴于此病富含血管,多数患者不能通过采取术前细针穿刺确诊,还可能因为组织活检造成大量的出血^[19]。

7 治疗

CD 是一种慢性进展性疾病,LCD 有向周围组织扩展的机会,而 MCD 多有全身各系统性器官的症状如发热、盗汗、贫血、消瘦等。因此如果疑似 CD,必须尽快给予相应的治疗。目前关于 CD 的治疗尚无统一、标准的治疗方案。

对于胸内 LCD,无论是 HVV 型还是 PCV 型,手术是最有效的治疗方法,术后多数可长期生存^[20]。HVV 型患者多数通过手术切除后,一般不复发。而

PCV 的患者,手术难以彻底切除病灶,术后还应考虑给予小剂量放疗。此病灶富血管,且周围组织结构复杂,多紧邻大血管、神经,术中应仔细解剖、彻底止血,术前做好相关评估及备血,如出血量大,应及时补充血容量。随着胸腔镜技术的广泛开展及应用,已有文献报道胸腔镜下切除胸部 LCD 病灶可行性^[21]。电视胸腔镜的手术适应证为肿物体积较小,与周围组织、血管无粘连,肿物滋养血管相对较少。如果滋养血管较明确可在术前经股动脉行滋养血管栓塞,可以有效减少术中出血。对于不能切除的肿物,术前行滋养动脉栓塞治疗,使其血液供应不足而逐渐坏死^[22]。若局部病变部位较深导致手术难度增大或手术不能完全切除,可考虑行术后辅助药物治疗或局部放射治疗。有文献报道称放疗有效率约达 88%^[23],虽然单纯的放疗能使局部病变稳定或缩小,但会发生支气管瘢痕增生及狭窄以及食管狭窄等一系列并发症^[24]。且部分病例对放化疗不敏感,需寻求其他有效的治疗。

胸内 MCD 需要全身治疗,具体治疗方案应综合患者的自身愿望和一般状况而定,受累脾脏或淋巴结通过手术切除后可以改善部分 MCD 患者的全身症状,其原因可能与肿瘤细胞的减灭效应有关,但疗效短暂的,其原因可能是手术只是减灭部分肿瘤细胞;目前 MCD 治疗方案主要有以下几个方面:①激素:糖皮质激素或其他皮质醇类激素能迅速改善 MCD 患者临床症状,尤其是改善淋巴结肿大和纠正实验室检查异常,但当激素中断或减量治疗时,病情可能加重,且长期使用激素会增加致命性细菌感染的发生率,因此一般在病情迅速进展、最终方案尚未制定或延迟时,可短期应用以控制症状。②化疗:目前虽无统一方案,但因 MCD 大多具有侵袭性,故推荐多药联合化疗,且在临床上多根据病情的侵袭程度进行选择。效果明显的常用化疗方案为环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及泼尼松或卡铂、替尼泊苷、阿糖胞苷及地塞米松方案。因联合化疗可使化疗相关性感染的发生率增高,需密切监测。对于一般情况较差或无需迅速缓解病情的患者,单药化疗是比较合理的选择,包括口服长春新碱、苯丁酸氮芥、环磷酰胺或干扰素可能疗效更好^[25]。③单克隆抗体:CD20 的单克隆抗体——利妥昔单抗已应用于 MCD 的治疗,它可有效改善淋巴结肿大及伴随的全身症状,利妥昔单抗对 HIV 阴性或阳性病例的治疗均有完全缓解的报道^[26-27]。④抗 IL-6 抗体治疗:IL-6 的过量生成以及对 IL-6 的过度反应在一定程度上促进了 MCD 的发生发展,随着相关实验研究进展,出

现了人 IL-6 受体单抗。该方法主要针对混合型 MCD 或 PCV 型病例,可明显改善淋巴结肿大、临床症状以及各项炎症反应指标。已有研究显示应用抗白细胞介素抗体治疗,可收到良好的效果^[28-29],且其不良反应较轻。一些新的靶向治疗药物和血管生成抑制剂虽然治疗经验有限,但已经在部分患者中获得了一定的治疗效果^[30]。

胸内 LCD 经外科手术切除后临床症状消失,预后良好,长期存活率较高。若病理为浆细胞型及混合型则需密切随访,预防复发。MCD 明确诊断后需行全身治疗,但只能起到缓解症状的作用。MCD 患者远期预后较差,大多数在数月或数年后因并发感染、肾衰竭或转化为淋巴瘤而死亡,中位生存期约 26 个月。

【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] 干艳英, 李大成, 陈 雯. 多层螺旋 CT 和 MRI 对 Castleman 病的诊断价值 [J]. 西南国防医药, 2012, (12): 1321-1324.
- [3] Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature [J]. Cancer, 1999, 85 (3): 706-717.
- [4] Flendrig J. Benign giant lymphoma: clinicopathologic correlation study [M]. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1970: 296-299.
- [5] Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations [J]. Cancer, 1972, 29 (3): 670-683.
- [6] Jacobs SA, Vidnovic N, Patel H, et al. Durable remission of HIV-negative, Kaposi's sarcoma herpes virus-associated multicentric Castleman disease in patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate [J]. Clin Rheumatol, 2007, 26 (7): 1148-1150.
- [7] Casper C. Defining a role for antiviral drugs in the treatment of persons with HHV-8 infection [J]. Herpes, 2006, 13 (2): 42-47.
- [8] 刘挺松, 宫剑滨, 程训民, 等. 波动性高糖对人脐静脉内皮细胞炎症因子表达的影响 [J]. 东南国防医药, 2013, 15 (3): 209-211.
- [9] 赵惠民, 高 茹, 揭俊卿, 等. 肺 Castleman 病 2 例并文献复习 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2011, 27 (4): 243-244.
- [10] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside [J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2 (11): 619-626.
- [11] 刘 芳, 李红华, 金 斗, 等. 4 例 Castleman 病临床观察及文献分析 [J]. 中国临床医学, 2007, 14 (2): 270-272.
- [12] Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care [J]. Br J Haematol, 2005, 129 (1): 3-17.
- [13] Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: A rare lymphoproliferative disorder [J]. Eur J Intern Med, 2007, 18 (2): 87-89.

血糖获益较多。

【参考文献】

[1] American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes; a report from the American Diabetes Association Work. Group on Hypoglycemia[J]. Diabetes Care, 2005, 28 (5) : 1245-1249.

[2] 傅淑霞,张春霞,闫 喆,等. 肾脏病患者糖皮质激素致高血糖的特点及瑞格列奈的疗效[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 12 (18) : 925-929.

[3] 赵 明. 糖尿病治疗的新认识[J]. 医学研究生学报, 2012, 25 (12) : 1233-1236.

[4] 徐幼桥,李伟求,江时森,等. 老年 2 型糖尿病患者急性心肌梗死早期血糖变异对冠状动脉病变的影响[J]. 东南国防医药, 2013, 15(2) : 122-124.

[5] Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases [J]. Nephron Clin Pract, 2007, 105(2) : 54-57.

[6] Vondra K, Hampl R. Glucocorticoids and diabetes mellitus [J]. Vnitr Lek, 2006, 52(5) : 493-497.

[7] Volgi JR, Baldwin D Jr. Glucocorticoid therapy and diabetes man-

agement [J]. Nurs Clin North Am, 2001, 36(2) : 333-339.

[8] Panthakalam SBD, Klimiuk P. The prevalence and management of hyper-glycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy [J]. Scott Med J, 2004, 49(4) : 139-141.

[9] Feldman-Billard SLB. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus [J]. Ophthalmology, 2005, 112(3) : 511-515.

[10] 陆 蔚,周 健,贾伟平,等. 类固醇糖尿病患者动态血糖谱的特点及意义[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27 (7) : 788-790.

[11] Golicki DT, Golicka D, Groele L, et al. Continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetologia, 2008, 51(2) : 233-240.

[12] Chetty VT, Almulla A, Oduyeungbo A, et al. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in type 1 diabetic patients; a systematic review [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 81(1) : 79-87.

(收稿日期: 2014-07-05; 修回日期: 2014-10-20)

(本文编辑: 齐 名)

(上接第 75 页)

[14] Roca B. Castleman's Disease. A Review [J]. AIDS Rev, 2009, 11 (1) : 3-7.

[15] van Rhee F, Stone K, Szmania S, et al. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(7) : 486-498.

[16] 李佩玲,常 妙,刘 婷,等. 巨淋巴结增生症的多层螺旋 CT 表现[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(1) : 64-67.

[17] Germaine LM, Newhouse JH. Castleman's disease [J]. Clin Imaging, 2003, 27(6) : 431-434.

[18] Frizzera G. Castleman's disease and related disorders [J]. Semin Diagn Pathol, 1988, 5(4) : 3463-3464.

[19] Deschenes M, Michel RP, Tabah R, et al. Fine-needle aspiration cytology of Castleman disease; case report with review of the literature [J]. Diagn Cytopathol, 2008, 36(12) : 904-908.

[20] Chen CH, Liu HC, Tung KY, et al. Surgical outcome of superficial and deep Castleman disease [J]. ANZ J Surg, 2007, 77(5) : 339-343.

[21] 冯世军,郭 伟. 全电视胸腔镜下纵隔肿瘤手术 35 例临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(8) : 58-59.

[22] Amano Y, Takai D, Ohishi N, et al. Successful treatment of mediastinal unicentric castleman's disease using video-assisted thoracoscopic surgery with preoperative embolization [J/OL]. Case Rep Med, 2013, [http://dx. doi. org/10. 1155/2013/354507](http://dx.doi.org/10.1155/2013/354507).

[23] de Vries IA, van Acht MM, Demeyere T, et al. Neoadjuvant radiotherapy of primary irresectable unicentric Castleman's disease; a

case report and review of the literature [J]. Radiat Oncol, 2010, (5) : 7.

[24] Neuhoof D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease [J]. Acta Oncol, 2006, 45(8) : 1126-1131.

[25] 韩 潇,周道斌. Castleman 病的发病机制和治疗进展[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(5) : 639-643.

[26] Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M, et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease [J]. Br J Haematol, 2012, 158(3) : 421-423.

[27] Hoffmann C, Schmid H, Muller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2011, 118(13) : 3499-3503.

[28] Harada N, Sayama K, Tanaka K, et al. Long-term treatment with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab), improving interstitial pneumonia in a patient with multicentric Castleman disease [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010, 48 (2) : 145-150.

[29] Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H, et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy [J]. Acta Haematol, 2011, 126(3) : 147-150.

[30] 范晓溪,赵庆涛,杨 永,等. 胸部 Castleman 病的诊断与治疗 [J]. 中国医师杂志, 2013, 15(10) : 1408-1410.

(收稿日期: 2014-07-04; 修回日期: 2014-09-15)

(本文编辑: 黄攸生)