

·论著·

疑难病研究——幼儿 Castleman's 病

梁少军,梅志勇,李文益,张玉兰

(中山大学附属第二医院儿科,广东 广州 510120)

[摘要] Castleman's 病是一种局限性或系统性血管淋巴滤泡增生性淋巴病,儿童罕见,其病因和发病机制不明。临床表现为淋巴系病变,伴或不伴有全身症状。临床分为单中心型(UCD)和多中心型(MCD)。病理改变包括透明血管型、浆细胞型和混合型。本病确诊需依据淋巴结病理活检。MCD 目前无有效治疗,激素和 α -干扰素可能对部分病人有效。UCD 进行手术切除或加放疗可获完全缓解。

[中国当代儿科杂志,2003,5(6):537-540]

[关键词] Castleman's 病;临床表现;病理;治疗;儿童

[中图分类号] R55 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)06-0537-04

Childhood Castleman's Disease

Shao-Jun LIANG, Zhi-Yong MEI, Wen-Yi LI, Yu-Lan ZHANG. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510120, China (Email: liwenyisums@hotmail.com).

Abstract: Castleman's disease (CD) is a localized or systemic angiofollicular lymphoproliferative disorder of unknown etiology and pathogenesis and rarely seen in children. The disorder manifest lymph node hyperplasia with or without systemic symptoms and can be classified to unicentric CD (UCD) and muticentric CD (MCD). The histological features include three types: hyaline vascular, plasma cell and mixed variant. The diagnosis of CD was confirmed by lymph node biopsy. No effective treatment for patients with MCD has been found so far and some of which may be respondent to corticosteroid and interferon α . The patients with UCD can be improved by surgical intervention with/or radiotherapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(6): 537-540]

Key words: Castleman's disease; Manifestation; Pathology; Treatment; Child

Castleman's 病(Castleman's disease, CD)是一种原因未明的局限性或系统性血管淋巴滤泡增生性淋巴病,临床表现为淋巴系病变,伴或不伴全身症状。CD 首先由 Castleman 于 1954 年报道,1956 年命名。后来沿用的名称很多,如巨大淋巴病等,Weisenburger 等(1985)称之为血管滤泡性淋巴病增生比较恰当,因其反映了病变的主要特征。本病是少见病,在儿童发病者更为罕见。

1 概述

1954 年由 Castleman 以胸腺瘤样局限性纵隔淋巴病增生为名最早描述本病。早期报道病灶多发于纵隔淋巴结,后来发现从内脏到浅表淋巴结均可发生,如肺门、胸腔、腋窝、外阴等处。早期的报道多是

UCD, MCD 由于其相对不良的预后,后来渐受人们关注。

1.1 病因和发病机制

尚未明确,曾提出有慢性低度炎症(Castleman 1956)、错构瘤过程(Hsu 1965)、免疫缺陷状态(Frizzer 1985)等理论。也发现病毒(EBV、HHV-8、HIV)、弓形体、结核分支杆菌与 CD 有关,尤以 HHV-8 多见,且发现 HHV-8 在外周血淋巴细胞的负荷、高 C 反应蛋白与 MCD 的临床表现相关^[1]。近年发现白介素 6(IL-6)可能是重要的致病因子,导致全身症状的发生^[2]。

1.2 病理

CD 有 3 种组织学类型:①透明血管型(hyaline vascular, HV):淋巴滤泡明显增生,滤泡中间网状细胞增生,其周围小淋巴细胞呈套状排列,类似洋葱

[收稿日期] 2003-04-30; [修回日期] 2003-08-18

[作者简介] 梁少军(1975-),男,硕士,住院医师。主攻方向:肾脏疾病。

[通讯作者] 李文益,广州中山大学附属第二医院儿科,邮编:510120。

皮样结构,不少滤泡见一支或几支小动脉进入,滤泡间及副皮区血管明显增生,部分血管管壁增厚并有玻璃样变;②浆细胞型(plasma cell, PC):其最大特征是在淋巴滤泡间有大量成熟浆细胞及 Russall 小体。淋巴滤泡散在,少见或不见毛细血管插入生发中心,透明变性不明显;③混合型(mixed variant, MV):在同一淋巴结内或在 MCD 中不同部位淋巴结显示 HV 与 PC 两种形态特点。

1.3 临床表现

本病发病年龄多在 20~57 岁,男>女。UCD 指病变局限于单一的淋巴结解剖分布区域,除有局部压迫症状外,一般无全身症状,亦有报道小部分 UCD 可有发热等非特异的全身症状。MCD 指全身性淋巴结病变,有全身症状如:发热、夜汗、贫血、体重减轻等,多克隆高 γ 球蛋白血症、肝脾肿大等,有时有中枢神经系统症状和肾损害,并且是一个进展性的临床过程,尤其在并有 HHV-8、HIV 等感染时有向恶性转变的可能。

首例儿童 CD 于 1954 年报道,至 1999 年全世界共报道 83 例^[3],男 37 例,女 46 例;发病年龄 2 个月至 17 岁,其中 10~17 岁占 72%,无种族差别;UCD 72 例,其中 7 岁以上 60 例;MCD 11 例,其中 7 岁以上 7 例。Perez N 等^[3]认为儿童不同成人之处在于 MCD 相对少,且相对特征性的表现为贫血、高 γ 球蛋白血症、发育障碍三联征。未见儿童 MCD 并 AIDS 或其他免疫缺陷病的报道。

1.4 诊断及鉴别诊断

本病确诊靠淋巴结病理活检。UCD 应与类风湿性关节炎性淋巴结肿大、胸腺瘤等鉴别。类风湿性关节炎性淋巴结的小血管不增多,伴有关节病变,血清类风湿因子阳性;胸腺瘤的病理不同。MCD 应与 Hodgkin 病、血管免疫母细胞性淋巴结病(angioimmunoblastic lymphadenopathy, AILD)等鉴别。Hodgkin 病的病理表现不同,但应注意,国外文献已报道 Hodgkin 病并发 CD 或以 CD 的组织学特点为主要表现而开始被误诊为 CD 的病例,这些病例均经会诊或由于患者第 2 次复发重新活检才得到确诊^[4]。AILD 的病理特点是正常淋巴结结构破坏,无淋巴滤泡增生,增生小血管无透明性变。

1.5 治疗及预后

手术切除或加放疗是治疗 UCD 的普遍而有效的方法。对 MCD 尚无确切有效的治疗方案。手术切除或加放疗可使 MCD 的全身症状有所减轻^[5]。

激素对一部分 MCD 患者有效^[6]。通常使用泼尼松每日 1 mg/kg,3 周至 2 月后逐渐减量,疗程 3

月左右。也有先予甲基强的松龙冲击,后继常规量激素口服治疗。一般认为单用激素效果不理想,多数患者在激素减量过程中复发,一部分在激素重新加量后仍不敏感^[7]。这尤其在感染 HIV、HHV-8 等的 MCD 病例中常见。通常主张在激素基础上加抗肿瘤药物,如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、维甲酸、依托泊甙等一种或多种联用,类似于恶性淋巴瘤的治疗^[7~11]。

近年 α 干扰素开始用于治疗 MCD^[12],其机制可能是:通过直接结合细胞表面的 α 干扰素受体起抗细胞增殖作用;通过抑制病毒增殖起抗病毒作用;增强自然杀伤细胞的活性;使 HHV-8 感染的细胞 MHG-I 表达增加;还可能通过平衡细胞因子和抑制 EBV 诱导的 B 细胞增殖来使 B 细胞增殖有序。用法为一般成人 α 干扰素 30~100 万 U 皮下注射,3 次/周,用 1 年。儿童每天 20 万 U/ m^2 。

Yoshihizaki 等^[2]已发现 CD 患者血 IL-6 大量增加,且血浓度与临床表现相关。Beck 等^[13]试验性用鼠抗 IL-6 单克隆抗体治疗 1 例 CD 患者,取得明显疗效但呈一过性。Nishimoto 等^[14]报道 7 例 PG-MCD/MV-MCD 用重组抗 IL-6 受体抗体(rhPM-1)治疗疗效明显,但同样存在停药后复发的問題。

预后方面,一般认为 UCD 无论组织类型如何,在肿物完全切除后均可获得完全缓解。MCD 的存活期平均 26 个月^[9]。有神经系统病变和组织学类型为浆细胞型是影响预后的危险因素^[11]。

2 诊断要点

临床上可分为 2 大类型:单中心型(unicentric CD, UCD)或局限型,多中心型(muticentric CD, MCD)或系统型。

UCD:①单个浅表淋巴结或纵隔、腹腔内淋巴结缓慢肿大,形成巨大肿块;②大多不伴全身症状。

MCD:①多处淋巴结缓慢肿大,形成巨大肿块;②非特异的全身症状:长期发热、乏力、夜汗、消瘦、皮疹、常伴肝脾肿大等;③多系统受累:血液系统(贫血、血小板下降)、肾损害(临床表现及病理类型多样,如肾病综合征)、重症肌无力、多克隆性高球蛋白血症、淀粉样变、口腔炎或角膜炎等。

确诊依赖淋巴结病理检查。

3 病例报告

患儿,男,2 岁 6 个月,因“反复发热、面色苍白 2

月余,浮肿4天”于2002年8月入院。外院查血常规:WBC $(10.2 \sim 14.5) \times 10^9/L$,中性为主,RBC $(4.57 \sim 5.95) \times 10^{12}/L$,Hb $(79 \sim 103) g/L$,PLT $(29 \sim 337) \times 10^9/L$,Ret:0.028。骨髓细胞学检查:有核细胞增生活跃,IgA轻度升高,IgM、IgG、C₃、C₄正常,自身免疫指标(-),拟诊“急性上呼吸道感染,骨髓增生异常综合征?”予多种抗生素治疗效果欠佳,一个多月前用泼尼松10 mg,2次/d治疗,病情好转。用药1周后泼尼松减量至5 mg隔日1次。2周前患儿体温再次升高,4天前出现眼睑浮肿,晨重暮轻,进行性加重,为进一步诊治入院。入院体查:T 38.5℃,R 36次/min,P 120次/min,BP 120/70 mmHg,Cushing面容,无皮疹,全身浅表淋巴结如黄豆大,双眼睑浮肿,呼吸促,双肺呼吸音粗,无罗音。腹饱满,肝右肋下6 cm,脾左肋下1.5 cm,质地均中等,无触痛。

入院后检查,血常规:WBC $17.6 \times 10^9/L$,中性为主,RBC $5.13 \times 10^{12}/L$,Hb 116 g/L,PLT $141 \times 10^9/L$,尿常规:蛋白阴性,潜血+,RBC 6/ μ L,WBC 2/ μ L。血生化:总蛋白67.6 g/L,ALB 38.5 g/L,AST、ALT、BUN、SCr和血清电解质均正常。血细胞形态:WBC形态正常,RBC大小不等,中央浅染,异型+~++ ,偶见靶型。骨髓象无特异性改变。除游离血红蛋白轻度升高外,其余溶血相关检查正常。血IgA、IgG、IgM、C₃、C₄、自身抗体全套(-),多次胃液及痰液找含铁血黄素细胞均阴性。ESR 63 mm/h,CRP 48.9 mg/L,EBV VCA-IgG 1:160、VCA-IgM 1:320,余CMV(Ab、Ag)、微小病毒B19-Ab、MP-Ab、TB-Ab、血细菌培养、痰细菌培养、痰找真菌、肥达氏反应、外斐氏反应均阴性。胸片示双下肺感染,入院后患儿仍反复发热,伴咳嗽、呕吐、腹泻,经予多种抗生素积极抗感染和对症支持治疗,并予IVIG(共2 g/kg),体温逐渐恢复正常,但浮肿进行性加重,尿量逐渐减少,血压进行性升高,复查尿常规:蛋白++++,RBC 25 000/ μ L,异型RBC占66%~89%,血、尿 β_2 -微球蛋白均轻度升高,血ALB 31.8 g/L,BUN、SCr正常。肝、脾、淋巴结进行性增大,且肝脾质地逐渐变硬,复查血常规:WBC $12.1 \times 10^9/L$,中性为主,RBC $3.99 \times 10^{12}/L$,Hb 68 g/L,PLT $28 \times 10^9/L$ 。复查胸片示双侧胸腔少量积液(左侧稍多)、左侧胸膜增厚,复查B超:肝脾大,腹水,腹膜后淋巴结未见肿大。MR示上纵隔、两侧颈部及腋窝区淋巴结肿大,双侧胸腔积液并肺不张。于2002年9月行右腋窝淋巴结活检。淋巴结病理报告:符合血管滤泡性淋巴结增生。

确诊后用糖皮质激素和干扰素治疗。始起用地塞米松每日0.5 mg/kg,逐渐减量并改甲基强的松龙口服维持, α -干扰素每日5万U/kg,肌肉注射;辅利尿、降压等对症支持治疗,患儿尿量逐渐增加,浮肿逐渐消退,血压逐渐下降,肝、脾、淋巴结逐渐缩小且肝脾质地变软,血红蛋白、血小板回升至正常,尿中红细胞、蛋白逐渐减少。出院后门诊继续治疗,随访至今5个月,患儿血红蛋白、血小板稳定,尿常规检查正常。

4 诊断思维

本病例有以下特点:①男性,2岁6月;②病程迁延较长;③临床上主要表现为反复发热、面色苍白,病情进展期出现浮肿、肝脾淋巴结肿大;④病程中先后出现多器官、多系统损害。血液系统损害表现为贫血和血小板减少,但骨髓细胞学检查正常,白细胞形态正常。呼吸系统受损表现为双肺炎改变、肺不张、胸腔积液。消化系统表现有呕吐、腹泻。泌尿系统损害表现为浮肿、血尿、蛋白尿,但肾功能正常;⑤ESR、CRP明显升高,EBVCA-IgM(+),血清补体正常,自身抗体(-);⑥皮质激+干扰素治疗有效。

根据上述特点,诊断上曾考虑下列疾病:①传染性单核细胞增多症(以下简称传单):患儿2岁6月,为EB病毒感染高发年龄,同时有肝脾、淋巴结肿大、EBVCA-IgM(+),较符合传单。虽然传单的症状和体征可多种多样,除上述症状外,可并发骨髓造血障碍、溶血性贫血、血小板减少性紫癜,亦可并发心肌炎、肺炎、肾炎等,但同一传单患者同时并发多个系统和多个脏器的损害则较为罕见。传单患儿可有全身淋巴结肿大,但以颈部为明显,一般在疾病早期出现,本例患儿淋巴结肿大在后期较明显,且以腋窝和纵隔淋巴结较为突出,结合患儿多次血常规检查白细胞分类均为中性粒细胞增多,未发现异形淋巴细胞,不符合传单的血液系统改变。急性传单病程一般为1~2周,但亦有反复和病程迁延者,这类病人通常应有EA-IgG和VCA-IgG的异常升高,而与本病不符。②噬血细胞综合征:噬血细胞综合征的主要表现为发热、肝脾淋巴结肿大、出血、全血细胞减少。由感染诱发者称为感染相关噬血细胞综合征。主要病理特征是组织和骨髓中出现噬血细胞。本例患儿有发热、肝脾淋巴结肿大、贫血、血小板减少,有EB病毒感染的证据,应考虑感染相关噬血细胞综合征,但多次检查患儿血白细胞不减少,且骨髓

中未找到噬血细胞可排除本病。③结缔组织病:患儿有发热、肝脾淋巴结肿大及多器官多系统损害,ESR、CRP明显升高,抗生素治疗无效而皮质激素治疗有一定疗效,应考虑系统性红斑狼疮(SLE)。但患儿发病年龄小,而病程中未出现皮肤及关节损害这些常见症状,却以淋巴结肿大为突出表现,与SLE不符,结合患儿血清补体正常、自身抗体阴性均不支持SLE的诊断。④恶性淋巴瘤:无痛性淋巴结肿大是恶性淋巴瘤早期的常见症状,随病情发展可出现发热和全身各系统症状。本患儿有发热、肝脾淋巴结肿大,且纵隔淋巴结肿大较明显,需考虑本病的可能性。但本病例早期淋巴结肿大不明显,而以贫血、血小板减少为主要症状,骨髓细胞学检查又未找到肿瘤细胞浸润。儿童恶性淋巴瘤与成人不同,引起肾损害者较少见,而本病例患儿肾损害较明显,因而不支持恶性淋巴瘤的诊断,但最后确诊仍依赖淋巴结活检。⑤血管免疫母细胞性淋巴结病:此病主要表现为肝脾淋巴结肿大,不同程度贫血、多克隆球蛋白血症、骨髓中网状细胞增多等均与CD极为相似,但前者皮肤损害较常见,外周血和骨髓中可找到免疫母细胞。本病例患儿缺乏上述表现,与此病不符。确诊需淋巴结活检。⑥骨髓增生异常综合征(MDS):患儿早期以顽固性贫血、血小板减少为主要表现,后伴肝脾淋巴结肿大,应考虑MDS,但两次骨髓细胞学检查均未发现病态造血,肾损害的出现也不支持MDS。

综上所述,本病例难以用上述的任何一种疾病解释其全部表现,最后通过淋巴结活检而诊断为CD。

5 评论

本病是罕见病,整个诊断过程体现了从常见病到罕见病的思维过程,虽然为多系统受累,最后抓住主要矛盾——肝脾淋巴结肿大,行淋巴结活检而确诊。

[参 考 文 献]

[1] Oskenhendle E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranet J. et al. Multicentric Castleman's disease (MCD) in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients

[J]. AIDS, 1996, 10(1): 61 - 63.

[2] Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taaeho L, Aozasa K. et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease [J]. Blood, 1989, 74(4): 1360 - 1367.

[3] Perez N, Bader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Pediatric Castleman's disease: report of seven cases and review of the literature [J]. Eur J Pediatr, 1999, 158(8): 631 - 637.

[4] Zarate-Osomo A, Medeiros LJ, Danon A. Hodgkin's disease with coexistent Castleman-like histological features [J]. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118(3): 270 - 274.

[5] Gregory MC, Chul SH, Richard BW, Fernando C, John M, James DC. Treatment of unicentric and multicentric Castleman's disease and the role of radiotherapy [J]. Cancer, 2001, 92(3): 670 - 676.

[6] Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ, Goldsmith HJ. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids [J]. J Clin Pathol, 1983, 36(9): 1005 - 1011.

[7] Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients [J]. J Clin Oncol, 1985, 3(9): 1202 - 1216.

[8] Maria B, Massimo M, Federico CC. Cyclophosphamide/cyclosporin-A treatment of multicentric Castleman's disease with Kaposi's sarcoma [J]. Haematologica, 2000, 85(2): 216 - 217.

[9] Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases [J]. Hum Pathol, 1985, 16(2): 162 - 172.

[10] Rieu P, Droz D, Gessain A, Grunfeld JP, Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease [J]. Lancet, 1999, 354(9): 1262 - 1263.

[11] Browne WB, Lewis JJ, Fillippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease [J]. Cancer, 1999, 85(3): 706 - 717.

[12] Pardeep K. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon- α [J]. Clinical infectious disease, 2000, 31(8): 602 - 604.

[13] Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody [J]. N Engl J Med, 1994, 330(9): 602 - 605.

[14] Nishimoto N, Mitsuko S, Yoshihito S, Masashi N, Matsumoto T, Shirai T et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy [J]. Blood, 2000, 95(1): 56 - 61.

(本文编辑:吉耕中)