

首发于头颈部的 Castleman 病临床特征分析

刘丁丁¹ 孙飞虎¹ 魏浩¹ 王俊国¹ 钱晓云¹

[摘要] **目的:**探讨首发于头颈部的 Castleman 病的临床表现、病理特点、治疗及预后。**方法:**回顾性分析 2007—2021 年在南京鼓楼医院诊断和治疗的 18 例首发于头颈部的 Castleman 病患者的临床资料,其中单中心型 14 例,多中心型 4 例,对其临床特点、治疗及预后进行分析。**结果:**18 例头颈部 Castleman 病患者中,位于腮腺 1 例,耳后 1 例,咽旁间隙 1 例,颈部 I 区 3 例,锁骨上 2 例,颈部 III 区 2 例,余均多发颈部两个亚区以上。单中心型患者术后复查颈部彩超及头颈部 CT 均未见肿物复发及进展;多中心型出现多脏器功能异常,如双下肢水肿、肝脾肿大、咳嗽等。4 例多中心型患者仅 1 例接受化疗,余 3 例均拒绝化疗,仅接受对症治疗。随访所有患者均存活,但多中心型患者病情明显进展,且累及淋巴结增多,部分患者新发肝脾肿大。**结论:**头颈部 Castleman 病多为单中心型,表现为颈部多个无症状肿大淋巴结,手术切除效果好,预后佳。头颈部多中心型 Castleman 病,临床症状复杂,随时间进展累及多脏器,需后续治疗。

[关键词] Castleman 病;头颈部;临床特征;预后

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.07.013

[中图分类号] R551.2 **[文献标志码]** A

The clinical features of Castleman disease in the head and neck

LIU Dingding SUN Feihu WEI Hao WANG Junguo QIAN Xiaoyun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu Provincial Key Medical Discipline, Research Institute of Otolaryngology, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: QIAN Xiaoyun, E-mail: qxy522@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinicopathological features, treatment and prognosis of Castleman disease in the head and neck. **Methods:** The clinical and pathological data of 18 patients with Castleman disease of the head and neck in Nanjing Drum Tower Hospital from 2007 to 2021 were retrospectively analyzed. There were 14 cases of unicentric type and 4 cases of multicentric type. The clinical characteristics, treatment and prognosis were analyzed. **Results:** Among the 18 cases of Castleman disease in the head and neck, 1 case was located in the parotid gland, 1 case was behind the ear, 1 case was in the parapharyngeal space, 3 cases were in the neck region I, 2 cases were supraclavicular, 2 cases were in the neck region III, the rest were located in more than two sub-regions of the neck. In patients with unicentric type, no tumor recurrence and progression were found in the post-operative re-examination with neck Doppler ultrasound and CT; in the multicentric type, multiple organ dysfunction, such as edema of both lower extremities, hepatosplenomegaly, and cough, were found. Of the 4 patients with multicentric type, only 1 patient received chemotherapy, and the remaining 3 patients refused chemotherapy and only received symptomatic treatment. All patients survived during follow-up, but the disease of multicentric patients progressed significantly, and the number of involved lymph nodes increased, and hepatosplenomegaly were found in some patients. **Conclusion:** Castleman disease of the head and neck is mostly unicentric type, which is manifested as multiple asymptomatic enlarged lymph nodes in the neck. The surgical resection is effective and the prognosis is good. Multicentric Castleman disease of the head and neck has complex clinical symptoms and involves multiple organs over time, requiring follow-up treatment.

Key words Castleman disease; head and neck; clinical features; prognosis

Castleman 病是一种罕见、复杂的淋巴组织增生异常疾病,为良性疾病,却可引起非肿瘤性的淋巴结病变。临床上根据淋巴结受累区域的不同分

为单中心型 Castleman 病(unicentric Castleman disease,UCD)和多中心型 Castleman 病(multicentric Castleman disease,MCD)。UCD 表现为单一的肿块,主要发生于纵隔,较少发生于头颈部;MCD 一般为周围淋巴系统疾病,出现多个系统症状。根据病理形态不同分为三种类型:透明血管型

¹南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科 江苏省医学重点学科 南京鼓楼医院耳鼻咽喉研究所(南京,210008)

通信作者:钱晓云,E-mail:qxy522@163.com

(hyaline vascular)、浆细胞型(plasma cell type)和混合型(mixed type)。本研究回顾性分析 18 例首发于头颈部、经手术切除或者活检病理证实为 Castleman 病患者的临床资料。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2007—2021 年在南京鼓楼医院诊断和治疗的 18 例首发于头颈部的 Castleman 病患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、影像学检查、病理结果、治疗及预后情况。18 例患者中,男 6 例,女 12 例;年龄 15~67 岁,平均 46 岁,中位年龄 51 岁。其中 UCD 14 例(UCD 组),男女比例 3:4,平均年龄 48 岁;MCD 4 例(MCD 组),均为女性,平均年龄 36 岁。

1.2 方法

所有患者首先行血常规、肝肾功能、C-反应蛋白、降钙素原等血液学检查排除急性炎症及器官损伤,并行 HIV、梅毒、结核及 EB 病毒等病原学检查及胸部 CT 排除相关病原感染引发的淋巴结肿大。均住院行手术完整切除或者部分切除活检后行病理检查,13 例患者补充行免疫组织化学染色明确诊断,检测 CD3、CD10、CD20、CD21、CD38、Bcl-2、Ki-67 等的表达。

1.3 影像学检查

所有患者术前均行颈部平扫+增强 CT 及颈部淋巴结彩超明确头颈部肿块范围及性质。14 例 UCD 患者中,10 例 CT 平扫表现为均匀等密度,2 例表现为高密度,2 例为稍低密度,其中 1 例伴囊性变,增强 CT 可见肿块不同程度强化,并可见增强的血管影。4 例 MCD 患者中,2 例表现为稍低密度,其中 1 例增强后轻度强化,1 例无强化,2 例表现为等密度,增强后可见肿块明显强化;颈部淋巴结彩超多显示低回声团块,边界清楚;所有患者术后补充行纵隔 MRI 平扫及腹主动脉旁淋巴结彩超,以排除 MCD,2 例患者行 PET-CT 检查。

1.4 随访

所有患者通过电话及门诊复诊方式进行随访,随访时间为术后 4~172 个月,随访时间截止 2022 年 2 月。

2 结果

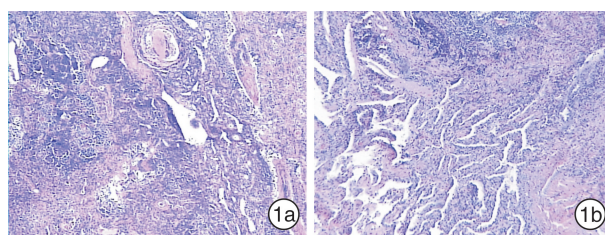
2.1 临床表现

18 例 Castleman 病患者 HIV 血清学检查均阴性,按首发头颈部位置,其中位于腮腺 1 例,咽旁间隙 1 例,颈部 I 区 3 例,锁骨上 2 例,颈部 III 区 2 例,耳后 1 例,多发颈部 II、III、IV 区 6 例,多发颈部 II、III、IV 区及锁骨上区 2 例。病史 10 d~40 年,UCD 组患者主诉均为发现无痛性颈部肿块,无发热、乏力、盗汗、体重下降等全身症状;MCD 组患者发现颈部无痛性肿块,并伴随相关全身症状及异常

的实验室检查结果。

2.2 病理组织分型

透明血管型 Castleman 病典型病理特征表现为滤泡见淋巴组织增生,包绕玻璃样变性的血管,呈“洋葱皮样”改变(图 1a);浆细胞型 Castleman 病病理特征表现为淋巴结内滤泡增生,大量各级浆细胞浸润,而血管玻璃样变不明显(图 1b);混合型则兼具以上两个特点。本研究中透明血管型 13 例,浆细胞型 5 例。13 例 Castleman 病患者行免疫组织化学染色,其中 CD20、CD3、Ki-67 阳性 12 例, Bcl-2 阳性 8 例,CD21 阳性 9 例,CD10 阳性 4 例, CD38 阳性 4 例。UCD 组和 MCD 组患者的一般资料见表 1。



1a:病理切片可见透明血管型淋巴组织增生,血管玻璃样变;1b:浆细胞型可见大量浆细胞浸润,血管玻璃样变不明显。

图 1 病理检查

表 1 UCD 组和 MCD 组患者的一般资料

	例(%)	
	UCD 组(n=14)	MCD 组(n=4)
性别		
男	6(42.9)	0(0)
女	8(57.1)	4(100.0)
年龄/岁		
≥46	9(64.3)	1(25.0)
<46	5(35.7)	3(75.0)
病理类型		
透明血管型	11(78.6)	2(50.0)
浆细胞型	3(21.4)	2(50.0)
混合型	0(0)	0(0)
临床症状		
双下肢水肿	0(0)	2(50.0)
肝脾肿大	0(0)	2(50.0)
咳嗽	0(0)	2(50.0)
实验室检查		
低白蛋白血症	0(0)	3(75.0)
贫血	1(7.1)	3(75.0)
血沉升高	0(0)	3(75.0)
C-反应蛋白升高	1(7.1)	3(75.0)

2.3 随访及预后

UCD 组患者手术均完全切除病灶,远期未接

受化疗,术后复查颈部彩超及头颈部 CT 均未见肿物复发及进展;MCD 组患者多出现多脏器功能异常,如双下肢水肿、肝脾肿大、咳嗽等,仅 1 例患者于外院接受化疗,余 3 例均拒绝化疗,仅接受对症

治疗。随访所有患者均存活,但 MCD 患者病情明显进展,且累及淋巴结增多,部分患者新发肝脾肿大,考虑疾病进展。MCD 患者的随访及预后情况见表 2。

表 2 MCD 患者的随访及预后情况

例序	性别	年龄 / 岁	颈部肿大淋巴结部位	病理类型	诊疗经过	随访时间 / 月	预后
1	女	37	左侧锁骨上	浆细胞型	至当地医院行化疗	96	疾病进展
2	女	15	左侧胸锁乳突肌前缘	透明血管型	术前 PET-CT 考虑多中心型,血液科建议行化疗,患者拒绝,后复查 PET-CT 提示新发肝脾肿大,且累及全身各处淋巴结,累及淋巴结数量增多,体积变大,代谢值增高。	77	疾病进展
3	女	51	耳后	浆细胞型	建议化疗患者拒绝,术后查 PET-CT 考虑全身多发肿大淋巴结,考虑多为新发肿大淋巴结。	61	疾病进展
4	女	42	左侧锁骨上	透明血管型	建议化疗患者拒绝,复查全身肿大淋巴结较术前明显增大,且部分淋巴结增大超过 20%,并且有多发新病灶产生。	40	疾病进展

3 讨论

3.1 研究现状

Castleman 病为一种类似淋巴瘤的淋巴细胞异常增殖性疾病,目前病因不明确,可能与人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)及白介素-6(IL-6)、HIV 有关^[1-3]。临床上主要分为 UCD 和 MCD 两类,UCD 主要表现为同一个淋巴结区域的淋巴结独立性增大,进展缓慢,主要发生于纵隔及胸腔;MCD 发生于多个淋巴结区域(最小淋巴结直径大于 1 cm),往往伴有全身症状如发热、体重下降、贫血等,并且多个脏器受累。Castleman 病的诊断首先需排除恶性肿瘤(淋巴瘤、浆细胞瘤、POEMS 综合征)、感染性疾病(HIV、结核、梅毒、EB 病毒感染)、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎)等可能伴发的淋巴结“Castleman”样病理改变的相关疾病^[1];其次根据患者的全身检查及影像学检查进行分型。根据是否感染 HHV-8 可将 MCD 分为 HHV-8 阳性 MCD 和 HHV-8 阴性 MCD,HHV-8 阴性 MCD 又可分为无症状性和特发性,特发性 MCD 多伴有全身症状或脏器损伤表现^[4]。UCD 手术切除为金标准治疗方案,大部分患者在病灶完整切除后可治愈,若无法行手术治疗,也可等待观察,对于不适合行手术切除者,小剂量的放射治疗也有一定的疗效^[5]。而 MCD 一般预后不良,大部分在数年后出现多脏器功能障碍,或者转化为淋巴瘤及其他血液病,无特效治疗方法。减瘤手术是否有益,目前无相关研究论证。HHV-8 阳性采用以利妥昔单抗(单克隆抗-CD20 抗体)为基础的治疗,而特发性 MCD 目前无标准治疗方案,2021 年中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识^[6]推荐一线方

案为司妥昔单抗+泼尼松或 TCP 方案(沙利度胺+环磷酰胺+泼尼松)或者 RCVP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱)或者利妥昔单抗+泼尼松。对于复发及难治性的 MCD 可选择造血干细胞移植^[7],主要为了改善高炎症状态,而非缩小淋巴结大小^[6]。

3.2 临床表现

本组首发于头颈部的 18 例 Castleman 病患者,主诉均为发现无痛性头颈部肿块,无特异性表现,行手术活检或切除明确病理,其中 14 例 UCD 病理类型中 11 例为透明血管型(78.6%),3 例为浆细胞型;而 4 例 MCD 病理类型中透明血管型和浆细胞型各 2 例(50%)。14 例 UCD 患者实验室检查有 1 例出现贫血,1 例出现 C-反应蛋白升高,且无全身症状(发热、盗汗、体重下降等),均手术完整切除,随访均未复发。有文献报道手术切除对于 UCD 是首选^[8],且完整切除有助于改善患者的高炎症状态^[9]。而首发于头颈部的 MCD 和 UCD 实验室检查及伴发症状差异很大,本研究中 4 例 MCD 患者都合并其他系统症状,如全身多处淋巴结肿大、肝脾肿大、贫血、肾功能不全及肺炎等,且出现实验室检查的异常,如低白蛋白、C-反应蛋白升高、血沉升高等,发生率明显高于 UCD 组。4 例 MCD 患者中 1 例在当地医院行化疗,余 3 例因个人原因均对症治疗,未接受化疗,随访均出现全身多处淋巴结肿大或较前增大,但 4 例患者目前均存活,可见首发头颈部的 MCD 进展较缓慢。

3.3 影像学表现

颈部 Castleman 病的 CT 表现与不同病理类型有关,UCD 多为透明血管型,该型毛细血管增生

明显,且周边多富含滋养动脉,增强后可见明显强化;而 MCD 大部分为浆细胞型,缺乏明显特异性,增强扫描低到中度均匀强化,周边强化明显。PET-CT 对于 MCD 的诊断有重要作用,本研究中 2 例患者经病理及全身 PET-CT 显像后明确诊断,其中 1 例患者复查 PET-CT 显示累及淋巴结数量增多,体积变大,代谢增高,最大标准摄取值(SUV_{max})由 1.7 升至 8.2,提示疾病进展。由于¹⁸F-FDG 可以在炎症性病变和恶性肿瘤中积累, Castleman 病累及的淋巴结也能更好地通过¹⁸F-FDG PET-CT 显示。Barker 等^[10]报道活动性 MCD 患者的 SUV 中位数为 4.8(范围 2.6~9.3),显著高于缓解期患者(中位数 2.5);Lee 等^[11]报道在 Castleman 病的病变部位观察到明显的¹⁸F-FDG 高摄取,平均 SUV_{max}=6, MCD 的 SUV_{max} 值明显高于 UCD,所以 PET-CT 检查对于 Castleman 病患者诊断及观察疾病进展有重要作用。

3.4 病理及免疫组织化学

免疫组织化学有助于 Castleman 病的诊断,本研究中 13 例患者补充行免疫组织化学明确诊断,用分化抗原 CD3 标记 T 细胞,CD20 标记 B 细胞,CD21 标记滤泡树突状细胞,CD10 为未成熟的 T 细胞、B 细胞和成熟粒细胞标记物,对于 Castleman 病的诊断及组织学分型有一定意义。有文献报道 UCD 组 Ki-67 平均值明显低于 MCD 组,差异有统计学意义,头颈部的 UCD 细胞多较 MCD 组细胞处于细胞静止期,而处于分裂周期细胞较少,肿瘤呈惰性生长,恶性程度低^[12]。

3.5 预后

Castleman 病多合并结缔组织病,例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮^[13],结缔组织病也可表现为淋巴结肿大,故临床上应注意鉴别。孙道萍等报道 Castleman 病合并自身免疫病更容易出现皮疹、黏膜损伤和肺部并发症,此外,在这些患者中更常见的是炎症标志物血沉升高、高丙种球蛋白血症和自身抗体阳性^[14]。本研究中 1 例 MCD 患者合并类风湿性关节炎。Castleman 病的预后因素尚不明确,但有文献表明脾大和低白蛋白水平是不好的预后因素^[15]。

总之,首发于头颈部的 Castleman 病临床表现及影像学诊断缺乏特异性,主要依赖于病理学诊断。UCD 患者手术切除大部分能治愈,预后佳;MCD 患者通常合并多脏器功能异常,且随时间进展,故需多学科治疗,且 PET-CT 是诊断及观察疾病进展的重要影像学手段^[11]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel

insights into biology, pathogenesis, and therapy[J]. *Blood*, 2014, 123(19):2924-2933.

- [2] Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):84.
- [3] Gliga S, Orth HM, Lübke N, et al. Correction to: Multicentric Castleman disease in HIV patients: a single-center cohort diagnosed from 2008 to 2018[J]. *Infection*, 2021, 49(5):953.
- [4] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2017, 129(12):1646-1657.
- [5] Mitsos S, Stamatopoulos A, Patrini D, et al. The role of surgical resection in Unicentric Castleman's disease: a systematic review[J]. *Adv Respir Med*, 2018, 86(1):36-43.
- [6] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1353-1364.
- [7] 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.
- [8] Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):677-684.
- [9] van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(23):6039-6050.
- [10] Barker R, Kazmi F, Stebbing J, et al. FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(4):648-652.
- [11] Lee ES, Paeng JC, Park CM, et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(5):339-342.
- [12] 薛建锋, 郝乔, 张亚民, 等. 头颈部 Castleman 病 41 例诊治分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(8):610-614.
- [13] Demirkan FG, Dogan S, Kalyoncu Uçar A, et al. Systemic lupus erythematosus complicated with Castleman disease: a case-based review[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(2):475-479.
- [14] Sun DP, Chen WM, Wang L, et al. Clinical characteristics and immunological abnormalities of Castleman disease complicated with autoimmune diseases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(7):2107-2115.
- [15] Zhang X, Rao H, Xu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1):199-206.

(收稿日期:2022-03-14)