

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.329

## 累及儿童多部位的浆细胞型 Castleman 病 1 例并文献复习

陈坤, 陆慧, 李磊, 张帆, 杨军, 黄琦

上海交通大学医学院附属新华医院 耳鼻咽喉头颈外科/上海交通大学医学院耳科学研究所/上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室, 上海 200092

**摘要:**目的 探讨多中心型 Castleman 病的临床表现、诊断依据、鉴别诊断和治疗方法。方法 回顾性分析 1 例病理类型为浆细胞型的多中心型 Castleman 病患儿的临床资料, 并对相关文献进行总结。结果 多中心型 Castleman 病的发病机制尚不明确, 通常无典型临床表现及病理特征, 诊断极为困难。患儿治疗采用利妥昔单抗静滴, 期间辅以地塞米松、抗生素和丙种球蛋白控制鼻部感染和渗出。治疗 28 d 后全身病损明显消退, 血生化指标逐渐恢复, 但嗜酸性粒细胞及炎症因子仍维持较高水平。随访 13 个月, 患儿恢复良好, 无不良反应及后遗症发生。结论 多中心型 Castleman 病是一种罕见的淋巴增生性疾病, 发生于鼻部的极为少见, 目前的治疗方案主要针对于成人, 儿童方面鲜有报道, 仍需个性化制定治疗措施。对于难以手术切除和治疗效果不佳的患儿, 利妥昔单抗是安全有效的治疗药物。

**关键词:**Castleman 病; 儿童; 嗜酸性粒细胞; 炎症因子; 利妥昔单抗**中图分类号:**R765 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)01-0054-05

**引用格式:**陈坤, 陆慧, 李磊, 等. 累及儿童多部位的浆细胞型 Castleman 病 1 例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1):54-58. CHEN Kun, LU Hui, LI Lei, ZHANG Fan, et al. Multicentric plasma cell type Castleman disease involving multiple sites in children: a case report and literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1):54-58.

### Multicentric plasma cell type Castleman disease involving multiple sites in children: a case report and literature review

CHEN Kun, LU Hui, LI Lei, ZHANG Fan, YANG Jun, HUANG Qi

Department of Otorhinolaryngology &amp; Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/Shanghai Jiaotong University School of Medicine Ear Institute/Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose diseases, Shanghai 200092, China

**Abstract: Objective** To explore the pathogenesis, clinical presentation, diagnostic basis, differential diagnosis, and treatment options for multicentric Castleman disease. **Methods** Clinical data of a child diagnosed with multicentric Castleman disease of the plasma cell type were retrospectively analyzed, and the relevant literature was summarized. **Results** Multicentric Castleman disease is characterized by unclear pathogenesis and often lacks typical clinical manifestations and pathological features, making its diagnosis extremely challenging. In this case, the child received treatment with rituximab static drops, supplemented with dexamethasone, antibiotics, and gamma globulin to control the nasal infection and exudation. Following 28 days of treatment, the systemic disease subsided significantly and the blood biochemical index gradually recovered. After 13 months, the child had recovered well with no adverse effects or sequelae. **Conclusion** Multicentric Castleman disease is a rare lymphoproliferative disease, with rare occurrence in the nasal region. The current treatment plans mainly focus on adults, with limited reporting on children. Personalized treatment measures still need to be developed for children. Rituximab is a safe and effective treatment option for children with challenging surgical resection and unfavorable treatment outcomes.

**Key words:** Castleman disease; Child; Eosinophil; Inflammatory factors; Rituximab

Castleman 病又称巨大淋巴结增生症或血管滤泡性淋巴瘤组织增生, 最早由 Castleman 等<sup>[1]</sup>于 1954 年首次报道, 是一种罕见的、具有特征性病理改变、

临床高度异质性的淋巴增生性疾病<sup>[2]</sup>。据统计 Castleman 病的发病率在 1/100 000 左右, 其中头颈部的发病比例不到 15%<sup>[3]</sup>。患者的平均发病年龄

收稿日期: 2022-08-25

基金课题: 国家自然科学基金(82201257)

第一作者: 陈坤、陆慧为共同第一作者

通信作者: 黄琦。E-mail: huangqi3300@hotmail.com

在 40 岁左右,儿童发病较少见,原发于儿童鼻部的 Castleman 病尤其罕见<sup>[4]</sup>。Castleman 病病因不明,目前主流观点认为病毒感染引起免疫缺陷的机体发生炎症反应,导致淋巴结中 B 细胞及浆细胞的过度增生<sup>[2]</sup>。Castleman 病临床表现复杂多样,可见于全身各部位,主要依靠病理予以诊断。治疗方面根据类型不同,可分为手术治疗、靶向药物治疗、利妥昔单抗治疗、激素治疗和化疗等<sup>[3]</sup>。截至目前,该疾病的诊疗仍面临诸多挑战。现报告 1 例上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 Castleman 病,通过复习相关文献及指南,总结分析该病的临床特点和诊疗方法,供临床借鉴。

## 1 临床资料

### 1.1 病历资料

患儿女,6 岁,主诉为“发现左侧鼻翼及口角肉芽样肿块 1 年半”。2019 年 6 月患儿家长无意间发现患儿鼻尖部出现米粒大小的红色斑块,逐渐进展至左鼻翼及左侧口角,呈肉芽样肿块,渐进性增大,表面无红肿破溃,至当地医院就诊,考虑感染,未予特殊处理。患儿挠破皮损后逐渐加重,并破溃化脓,之后于当地医院行 2 次手术切除,病理分别提示血管瘤、肉芽肿伴感染,2 次手术术后半年均复发。2020 年 10 月至上海市儿童医学中心行第 3 次鼻部肿物部分切除术,后送至我院。我院病理阅片提示:“左鼻腔”黏膜糜烂,肉芽组织形成,局部坏死,黏膜下血管增生,部分血管内皮细胞呈上皮样,生长活跃,可见核分裂,间质内大量嗜酸性粒细胞浸润。形态学首先考虑上皮样血管瘤/上皮样血管瘤样结节。结合患儿外周血嗜酸性粒细胞明显增高,不能除外感染、过敏性疾病以及木村病。术后 1 个月患儿鼻部皮损再次复发并逐渐增大至花生大小,遂至我科进一步明确诊断及治疗。入院后完善相关检查,邀请多学科会诊,并行手术治疗,初步诊断为“高 IgE 综合征? 木村病? 肉芽肿性血管炎?”。但患儿术后 1 个

月再次复发,遂再次入院。病程中无明显发热、咳嗽等其他不适。患儿无家族遗传史及其他相关病史。

### 1.2 辅助检查

首次入院专科检查见患儿左侧鼻腔、鼻翼、鼻前庭粉色菜花状新生物,大小约 2.5 cm×1.5 cm×1.0 cm,表面粗糙,可见灰白色分泌物,触之易出血。口周大片红色皮疹,左侧下唇淡黄色皮损,质地同鼻部(图 1A)。双侧耳后沟淡红色皮损,局部结痂(图 1B)。会阴阴阜见同样性质的斑块状皮损(图 1C)。颈部及颌下可触及稍肿大淋巴结。实验室检查结果:白细胞计数  $13.37 \times 10^9/L$  [参考范围  $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ ], CRP 3 mg/L (参考范围  $<8 \text{ mg/L}$ ),血红蛋白 128 g/L (参考范围 110~150 g/L),血沉 3 mm/h (参考范围 0~20 mm/h),嗜酸性粒细胞百分比 39.80% (参考范围 0.5%~5%),嗜酸性粒细胞绝对值  $5.33 \times 10^9/L$  [参考范围  $(0 \sim 0.7) \times 10^9/L$ ]。CD19(B 细胞)百分比为 54.33% (6.8~15.8%),CD19 绝对值 740.50 个/ $\mu\text{L}$  (117~332 个/ $\mu\text{L}$ ),而血淋巴细胞中 CD3、CD4、CD8 和 NK 细胞百分比及绝对值均明显下降。血 IgE 13 200.00 IU/mL (0~100 IU/mL),人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阴性,白蛋白较低,为 31.8 g/L (参考范围 35~50 g/L)。血 EB 病毒扩增及抗体均为阴性。血基因测序未见 DOCK8 突变。左侧外鼻分泌物细菌培养示金黄色葡萄球菌生长。鼻窦增强 MRI 示鼻部术后改变,双侧颌下及颈部间隙多发肿大淋巴结。全身 B 超示双侧颈部淋巴结稍大,其余未见明显肿大淋巴结。送检标本病理示:黏膜糜烂,肉芽组织形成,局部坏死,黏膜下血管增生,部分血管内皮细胞呈上皮样改变,增生活跃;间质内大量嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞浸润。结合患儿外周血嗜酸性粒细胞增高明显,不能除外感染、过敏性疾病和木村病。免疫组化结果:Ki67(+),INI1(+),AE1/3(-),CD117(-),DES(-),MYOD1(-),CD3(+),CD20(+),BCL2(+),BCL6(+),CD31(+),CD34(+)



图 1 患儿术前照片(A-C)

Figure 1 Photos of the child before surgery(A-C)

二次入院患者体温 36.7 ℃, 心率 101 次/min, 呼吸 23 次/min, 身高 115 cm, 体质量 17.6 kg。专科检查与首次入院相仿, 右侧颌下新发肿大淋巴结, 大小约 2.0 cm×3.0 cm, 右侧口腔颊部黏膜见球状新生物, 表面溃烂。血自身抗体检测阴性, 血沉正常范围, 风疹病毒抗体阳性, 血 IL-6 11.20 pg/mL (参考范围<5.9 pg/mL), IL-2 受体 1 050.0 U/mL (参考范围 223~710 U/mL), 其他结果基本同前。鼻面部皮损行病原体测序发现 HSV1 感染。之后手术切除鼻部肿物和右颌下淋巴结, 病理示:“鼻部肿物”鳞状上皮呈假上皮瘤样增生, 局部黏膜糜烂, 浅溃疡形成, 小血管增生, 间质中大量嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及浆细胞浸润。“右颌下淋巴结”淋巴组织增生, 伴较多浆细胞及嗜酸性粒细胞浸润, 个别小血管玻璃样变。结合患儿外周血嗜酸性粒细胞增高明显, 不能除外感染、过敏性疾病和木村病。如图 2, HE 染色显示结构改变的淋巴结内淋巴滤泡增生,

滤泡间大量成熟的浆细胞增生, 淋巴窦改变, 部分生发中心较小, 毛细血管穿入, 部分小淋巴细胞围绕生发中心呈环形排列, 似“洋葱皮”样改变; 免疫组化结果提示 Ki67 (40%+), BCL2 (+), Kappa (+), Lamda (+), CD56 (散在+), CD38 (+), CD138 (+), CD23 (+), CD34 (血管+), CD20 (+), CD3 (+), EBER (+), CD30 (散在+), CD68 (散在+), PGM1 (少量+), PAX5 (+), CD5 (+), CyclinD1 (散在+), CD10 (散在+), BCL6 (部分+)。多部位 B 超显示: 肠系膜、双侧颈部及双侧腋窝淋巴结稍大。为评估病情行 PET/CT 检查, 结果示: ① 鼻尖、左侧鼻翼、左侧鼻腔内壁、鼻中隔两侧软组织增厚伴代谢增高; 两侧颈部及左侧锁骨区肿大淋巴结伴代谢轻度增高; 肠系膜小淋巴结影, 代谢不高; 两肺多发大小不等结节, 代谢不高。② 回盲部肠管炎性或生理性摄取首先考虑, 不除外病变浸润。③ 全身骨骼、脑部未见明显代谢增高。

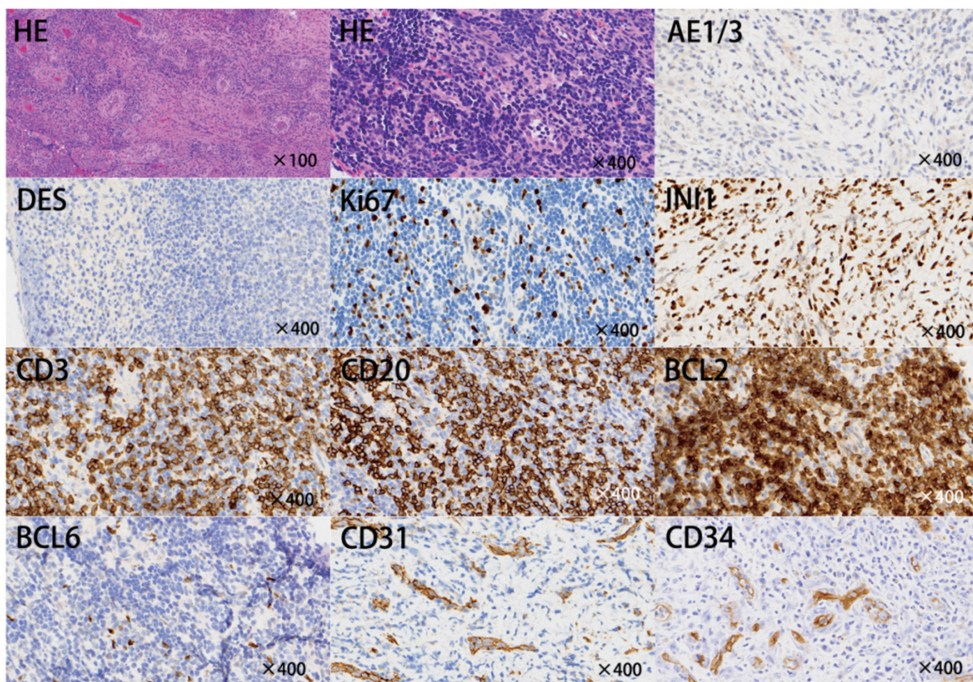


图 2 HE 染色及免疫组化  
Figure 2 HE staining and immunohistochemistry

### 1.3 诊断

患儿病程复杂, 经历多项免疫学、病原学和基因学检查, 结合儿童血液肿瘤科、感染科、儿童风湿免疫科和皮肤科多学科会诊意见, 第二次入院的皮损病原体测序, 以及手术后病理结果, 初步考虑为 Castleman 病。为进一步明确诊断, 白片送上海市肿瘤医院病理科会诊, 报告示: (右颌下) 淋巴结免疫染色提示 IgG 阳性浆细胞为主, 且 κ 阳性者占优势, 形态呈浆细胞型 Castleman 病样改变。该病例

最终诊断为临床分型为多中心型, 病理分型为浆细胞型的 Castleman 病。

### 1.4 治疗方案

患儿第一次入院后加强鼻面部皮损护理, 因血白蛋白较低, 连续 5 d 予以人白蛋白 10 g 静滴支持治疗, 3 mg 地塞米松静推, 两者用法均为 qd。鼻部皮损处分泌物细菌培养示 MRSA 耐药菌, 予以 186 mg 利奈唑胺 q8h 静滴, 7 d 后患儿炎症控制良好。全麻下行左鼻部肿物切除+左侧前鼻孔成形

术,术后予以抗炎及对症支持治疗。

患儿第二次入院后加强鼻面部病损护理,连续 3 d 给予 17.5 g 人免疫球蛋白静滴支持治疗,qd。皮损处病原体测序发现 HSV1 感染,予以伐昔洛韦 0.15 g bid 口服,先后 2 次辅以丙种球蛋白 17.5 g 冲击治疗后,鼻唇部肉芽肿渗出明显改善。再次于全麻下行左鼻部肉芽肿切除术+右侧颌下淋巴结切除术,术后继续抗炎及对症治疗。多学科会诊并结合上海市肿瘤医院病理报告,确诊为“浆细胞型 Castleman 病”。予以 285 mg 利妥昔单抗静滴,qw,持续 4 周,第 3 周开始每次加用地塞米松 5 mg 静推。

## 2 结果

患儿自开始治疗 28 d 后左侧外鼻、双侧耳后沟、会阴阴阜皮肤和左侧下唇、右侧口腔颊部黏膜病损明显消失,鼻部局部干痂形成,无明显渗出(图 3)。部分炎症因子指标明显下降,但血 IgE 仍然较高。截至目前已随访 13 个月,其中嗜酸性粒细胞百分比为 21.1%,嗜酸性粒细胞绝对值为  $1.20 \times 10^9/L$  [ $(0 \sim 0.7) \times 10^9/L$ ],明显降低,IL-6 恢复到正常水平。病变淋巴结缩小规则,无明显钙化,因患者经济条件所限,未行 PET-CT 复查,综合评估为 VGPR,后续仍在跟踪随访。



图 3 患儿治疗后照片  
Figure 3 Photos of the child after treatment

## 3 讨论

Castleman 病是一种罕见的淋巴增生性疾病,多见于成人,可发生于全身任何淋巴结系统,累及部位通常包括纵隔(60%)、颈部(14%)、腹部(11%)和腋窝(4%)<sup>[4]</sup>。临床根据淋巴结分布与器官受累部位,可分为单中心型(Unicentric Castleman disease, UCD)和多中心型(Multicentric Castleman disease,

MCD)。病理学上,按组织学特征分为透明血管型(hyaline-vascular type, HV)、浆细胞型(plasma cell type, PC)和兼有两者特征的混合型。其中透明血管型占 90%左右,多为局限型,常见于青年及儿童患者。浆细胞型多见于中老年人,约占 3%~10%<sup>[2,4]</sup>。UCD 是一种局部病变,实验室检查基本正常,可发生于任何部位的淋巴结,最常累及颈部、纵隔和腹股沟淋巴结等。

与 UCD 相比,MCD 主要表现为多个区域淋巴结肿大,常伴有全身症状如发热、乏力、肝脾肿大、皮疹、贫血,严重者可导致发育迟缓,具有转化为浆细胞瘤或淋巴瘤的风险,预后较差,通常需全身治疗<sup>[5]</sup>。近年来,国内外共报道了 41 例累及儿童头颈部的 Castleman 病,并且所有病例均为透明血管型,大多数无临床症状<sup>[2]</sup>。MCD 发病机制复杂,涉及多个病理生理过程。近年来研究发现人类疱疹病毒 8 型(human herpes virus 8, HHV8)、HIV、EB 病毒和巨细胞病毒与 MCD 密切相关<sup>[6-7]</sup>,研究认为滤泡状树突细胞发育异常和血管内皮生长因子能导致 UCD<sup>[4]</sup>。目前研究认为 IL-6 细胞因子风暴驱动了 Castleman 病,多见于具有多个临床症状的特发性 MCD<sup>[8]</sup>。

本例患儿辗转于多家医院行多次手术均未能确诊,临床认为主要是由于疾病本身存在较大的非特异性,个体差异较大,并且与许多免疫性疾病在临床表现和体征上有较多的相似性。其次因为疾病处于初发阶段,不论是体征表现还是机体炎症因子爆发程度均不明显,给诊断带来困难。通过对该病例诊疗过程的跟踪随访,有以下几点需要注意:①在患者多发淋巴结肿大的情况下,应选择不同部位且表现典型的淋巴结活检,必要时需多次送检。因有文献报道 Castleman 病的远隔淋巴结可能出现“反应性”改变,可能会出现不同部位淋巴结活检结果不一致的情况。本例患儿就是在我院第二次手术时其他部位(右颌下淋巴结)活检而最终确诊。②由于该疾病临床表现和体征多样复杂,多学科会诊(儿童血液肿瘤科、皮肤科、感染科和病理科)在精准诊断和多学科综合治疗更有优势。

UCD 首选的治疗方案是手术切除,绝大多数患者可以治愈,少数患者可能有术后复发的风险。目前尚无有效的治疗手段,主要采用手术切除、大剂量激素冲击、常规化疗等<sup>[9]</sup>。此外其他常见的治疗方案包括单克隆抗体治疗,如利妥昔单抗、抗 IL-6 靶向药物和抗病毒治疗等<sup>[2]</sup>。2021 年版美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network,

NCCN) 治疗指南<sup>[10]</sup>指出, MCD 需根据患者疾病活动状态和终末器官是否损害进行分层, 之后根据是否有 HIV 和 HHV8 感染, 选择司妥昔单抗或利妥昔单抗±泼尼松或联合化疗。2021 年中国临床肿瘤学会指南<sup>[11]</sup>新增了 Castleman 病章节, 建议将 MCD 根据是否有爆发性 HHV8 感染或器官衰竭进行分层, 可选择联合化疗、利妥昔单抗、脂质体多柔比星或强的松组合治疗。本例患儿为 HIV(-)/HHV 8(-), 根据国内的新版治疗指南, 推荐使用利妥昔单抗±脂质体多柔比星±强的松。本例患儿血液及组织病理学检查均显示极高的 B 细胞表达, 外院的病理科会诊也提示为浆细胞型 Castleman 病, 因此治疗方案为利妥昔单抗+地塞米松。治疗 14 d 后患儿的临床症状即有明显的缓解, 连续治疗观察 28 d 后患儿症状完全消退。

Castleman 病需与以下疾病鉴别: ①高 IgE 综合征: 一种罕见的原发性免疫缺陷性疾病, 通常由 DOCK8 基因突变引起, 表现为自幼年起的外周血嗜酸性粒细胞和血清 IgE 增高, 反复皮肤瘙痒, 皮肤和肺部感染, 还可累及骨骼、结缔组织和心血管等系统。该患儿基因测序未见 DOCK8 突变, 皮肤瘙痒不明显, 无肺部感染, 骨骼、心血管等系统累及, 结合病理可基本排除此病。②木村病: 又称嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿, 多见于成人, 男性发病率远高于女性。临床上以长期存在并易反复的无痛性头颈部皮下软组织肿物为主要表现的慢性炎症性疾病。该患儿以鼻面部浅表皮损为主, 伴以其他部位的皮损, 且激素治疗无效, 结合病理特征, 可基本排除此病。③川崎病: 又称黏膜皮肤淋巴结综合征, 是一种以急性全身性中、小动脉炎为主要病变的发热出疹性疾病, 主要见于 5 岁以下儿童。临床表现为眼结膜充血、发热、口腔黏膜炎、手足硬肿、多形性皮疹和非化脓性淋巴结等症状。该患儿无发热症状, 无全身中小动脉炎症、眼结膜充血、手足硬肿等病变。结合病理特征, 可排除此病。④淋巴瘤: 起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤, 分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤, 表现为无痛性淋巴结肿大, 全身各组织器官均可受累, 伴发热、盗汗、消瘦、瘙痒的症状。患儿虽有无痛性淋巴结肿大, 但其他症状及检查与此病不符, 可排除。

本例患儿临床分型为多中心型, 病理为浆细胞型的 Castleman 病尚属国内外首次报道, 因此具有重要的诊疗参考价值。

## 参考文献:

- [1] Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts general hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot [J]. *N Engl J Med*, 1954, 251(10): 396-400. doi:10.1056/NEJM195409022511008
- [2] Raboso E, Barberá R, Guimaraens L, et al. Castleman's disease as an unusual cause for dysphagia and dyspnea in a pediatric patient [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 125: 164-167. doi:10.1016/j.ijporl.2019.07.017
- [3] van Rhee F, Munshi NC. Castleman Disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1): xiii-xiv. doi: 10.1016/j.hoc.2017.10.001
- [4] Rabinowitz MR, Levi J, Conard K, et al. Castleman disease in the pediatric neck: a literature review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(6): 1028-1036. doi: 10.1177/0194599813479931
- [5] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.001
- [6] Wang HB, Wiczorek RL, Zenilman ME, et al. Castleman's disease in the head of the pancreas: report of a rare clinical entity and current perspective on diagnosis, treatment, and outcome [J]. *World J Surg Oncol*, 2007, 5: 133. doi: 10.1186/1477-7819-5-133
- [7] Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions [J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(4): 236-246. doi:10.1097/PAP.0b013e3181a9d4d3
- [8] Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, et al. The role of interleukin-6 in castleman disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1): 23-36. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.003
- [9] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of castleman disease [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1353-1364. doi:10.1182/blood.2019000931
- [10] Anon. NCCN guidelines version 5. 2021: B-Cell lymphomas [EB/OL]. (2021-09-22) [2022-08-29]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>
- [11] Health China N. National guidelines for diagnosis and treatment of malignant lymphoma 2022 in China (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(5): 425-446. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2022.05.01