

Castleman 病并肺通气功能障碍 1 例并文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 赵雅娟 赵建平 倪望*, 武汉 430030

关键词 Castleman 病; CT; 病理; 肺功能

中图分类号 R551.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190325

Castleman 病又称血管滤泡性淋巴组织增生、淋巴结组织肿瘤样增生,是一种少见的以淋巴结肿大为特征的疾病,最先由 Castleman 等于 1956 年报道^[1],因此命名。该病病因不明,可发生于任意淋巴结及结外淋巴组织,好发于胸部(70%)^[2~4],腹部、颈部淋巴结次之(10%~15%)^[5],少数病例可发生于眼眶、鼻咽部。本文回顾 1 例经病理确诊的胸部 Castleman 病病例,总结其临床特点及转归,并复习相关文献,报告如下。

病例资料

患者女,40 岁,因“左侧胸背痛 1 年,呼吸困难 10 个月”于 2017 年 10 月 17 日入院。1 年前患者无明显诱因出现左侧胸背部疼痛,为持续钝痛,与体位、进食及活动等无关,无咳嗽、咯血、发热等表现。2016 年 12 月于当地医院就诊,行胸椎 MRI 平扫+增强提示:第 4~8 胸椎平面脊柱左侧一等 T1 稍长 T2 信号肿块,大小 4.3cm×3.0cm×6.8cm,边界清楚,增强扫描明显强化。行胸腔镜下左后纵隔肿块活检术,术后病理提示:炎性细胞及消化道黏膜组织、未见特殊细胞。诊断考虑“左侧后纵隔占位”,给予抗感染及对症治疗,症状无改善,患者于 2016 年 12 月 23 日来我院就诊,肺功能:重度限制性通气功能障碍;呼气流速下降;最大通气量中度下降。胸部增强 CT:左后纵隔团块影,不均匀强化,见图 1。

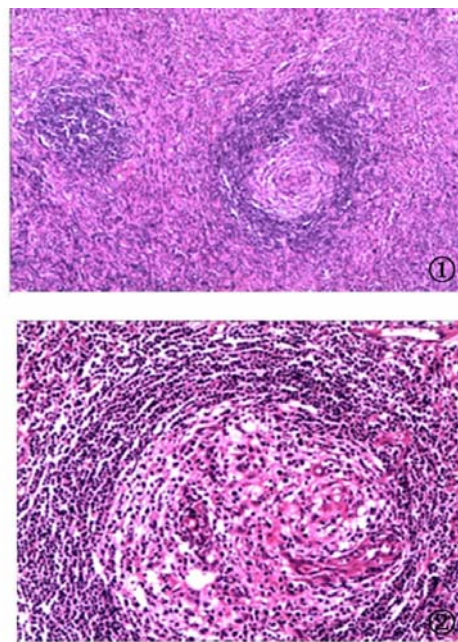
考虑病变血供丰富且毗邻降主动脉,予以栓塞左侧肋间动脉后行开胸术。术中见肿块位于左后纵隔,降主动脉与脊柱之间,大小约 6cm×4cm×3cm,由主动脉及肋间动脉分支供血。病理结果:部分淋巴滤泡呈反应性增生,部分滤泡萎缩伴血管化改变,滤泡间区肌纤维母细胞瘤样增生,炎细胞浸润,见图 2。免疫组织化学染色显示,滤泡间区:CD4(+),CD8(+),CD3(+),CD5(+),CD30(-),ALK(-),CD38(+),CD138(+),IgG(+),IgG4

(-),κ(+),λ(+),SMA(+);滤泡区:CD20(+),BCL-2(-);FDC 网:CD21(+),CD23(+),KI67(部分滤泡内增殖指数高)。符合透明血管型 Castleman 病病理及免疫表型改变。



注:左后纵隔软组织团块影,大小约 5.3cm×3.4cm(箭头所示),不均匀强化,CT 值在 56~218HU 之间。边界清,左侧胸膜粘连,左侧叶间裂胸膜增厚,部分包裹性胸腔积液,双肺散在条索影

图 1 胸部增强 CT



①HE 染色(×100)见增生的淋巴滤泡,周围大量炎细胞浸润;
②(×200)滤泡生发中心萎缩、小血管穿入其中伴玻璃样变性,淋巴细胞围绕玻璃样变性的小血管呈“同心圆”排列,正常的淋巴窦结构消失,滤泡间区可见瘤样增生的纤维母细胞。

图 2 肿块病理

* 通信作者:倪望, E-mail: niwang@tjh.tjmu.edu.cn

完整切除肿块后,予抗感染、化痰,患者胸痛明显缓解,但逐渐出现胸闷、呼吸困难,于活动时加重,夜间有憋醒症状。2017 年 7 月复查肺功能提示:双肺极重度混合性通气功能下降。血气分析示 I 型呼吸衰竭。膈肌运动试验提示:左侧膈肌牵拉、运动减弱,考虑左侧胸膜增厚粘连。膈肌肌电图正常。气管镜检查提示:双侧支气管黏膜炎性改变,刷片及涂片无异常。予以抗感染、激素(甲基强的松龙及布地奈德福莫特罗吸入剂)及无创呼吸机辅助通气治疗半月后,症状无明显改善,复查肺功能无明显好转。10 月 17 日患者为求进一步诊治入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。

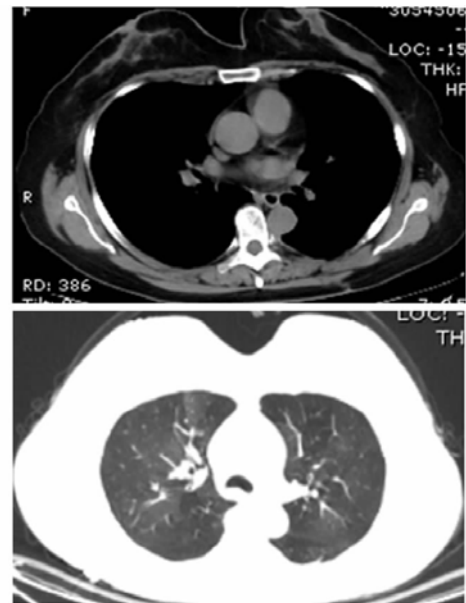
起病以来,患者精神、饮食、睡眠欠佳,大小便正常,体重、体力无明显改变。

既往史:否认高血压、糖尿病、冠心病等慢性病史。“充血性鼻窦炎”病史 1 年。2011 年行输卵管结扎术。有输血史(不详),否认外伤史,否认肝炎、结核病史,否认药物、食物过敏史。

体格检查:T 36.2 °C, P 102 次/min, R 19 次/min, BP 114/95 mmHg,神志清楚,精神尚可,皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。口唇无紫绀,咽无充血,双侧扁桃体未见肿大。胸廓无畸形,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。HR 102 次/min,律齐,心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。

辅助检查:CRP 1.1 mg/L。自身免疫性抗体谱示 ANA 胞浆颗粒型 1:320;ANA 核均质型 1:1000。病原学示 T-SPOT、痰培养、肝炎病毒、梅毒、HIV 检测阴性。血常规、肝肾功能电解质、coombs 试验、免疫全套、血气分析(鼻导管吸氧情况下)正常。NO 呼气测定(fractional exhaled nitric oxid, FENO) 29 ppb。肺功能检查示极重度混合性肺通气功能障碍,最大通气量重度下降,呼吸阻力、外周阻力、外周弹性阻力增加,支气管舒张试验阴性。胸部 CT 平

扫示双上肺磨玻璃影,左后纵隔小片状软组织密度影;双侧胸膜增厚,见图 3。腹部(肝胆胰脾肾)彩超:肝内胆管结石。心电图及心脏彩超未见异常。结合患者症状体征、病史资料及辅助检查,诊断呼吸困难待查;Castleman 病累及肺脏可能性大。



注:左后纵隔软组织肿块较先前基本消失,肺窗见双上肺磨玻璃影

图 3 胸部 CT 平扫

治疗经过:予以口服强的松、吸入激素(布地奈德福莫特罗)及对症支持治疗 1 周后出院,患者院外继续口服强的松(30 mg/d),吸入噻托溴铵、布地奈德福莫特罗,辅以长期家庭氧疗,1 个月后门复诊,患者呼吸困难症状稍有缓解,复查肺功能无明显好转。

讨 论

Castleman 病发病机制与血管增生、免疫缺陷、细胞因子(如 IL-6)调节紊乱有关。其中,AIDS 相关的 Castleman 病,与 EB 病毒、人疱疹病毒 8 (HHV-8)^[2] 等病毒感染密切相关。本病可继发于自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、舍格伦综合征,表现

表 1 肺功能

	手术前			手术后					平均值
	16.12.4	16.12.26	平均值	17.7.21	17.7.27	17.8.7	17.10.19	17.11.12	
FVC(L)	1.9	1.7	1.8	1.4	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7
FEV ₁ (L)	1.8	1.3	1.5	0.5	0.7	0.8	0.6	0.8	0.7
FEV ₁ /FVC	0.9	0.7	0.8	0.4	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4
FVC(% pred)	65.5	55.2	60.4	43.0	59.0	58.0	56.0	53.0	53.8
FEV ₁ (% pred)	64.2	46.5	55.4	20.0	27.0	28.0	21.1	28.6	24.9
DL _{CO} (%)	—	—	—	36.0	39.0	40.0	—	—	38.3

注:FVC,用力肺活量;FEV₁,第 1 秒用力呼气容积;FEV₁/FVC,1 秒率;FVC%,FVC 占预测值的百分比;FEV₁%,FEV₁ 占预测值的百分比;DL_{CO}%,肺 CO 弥散量

为血细胞减少、抗核抗体、类风湿因子、抗人球蛋白试验阳性^[7,8]。患者多无家族史及明确吸烟史。本文讨论 1 例非 AIDS 相关 Castleman 病例,其抗核抗体异常升高,考虑发病与自身免疫功能紊乱相关。

据淋巴结肿大部位, Castleman 病分为单中心型和多中心型。以胸部单中心病灶最常见,多起源于沿气管、支气管树的淋巴结,以中纵隔、肺门(60%~75%)为主,少数病例发生于后纵隔、胸膜、肺内等,仅 1 例报道见肿物发生于胸壁手术切口,考虑残留缝线、感染刺激与其相关^[5,8]。本病例为左后纵隔单中心病变,较为罕见。患者多无症状,偶有胸痛、咳嗽、胸闷、呼吸困难、咯血非特异性表现,肿块较大压迫食管可导致吞咽困难、厌食,少数患者表现为躯干部皮疹或口腔疱疹^[9],诊断发现副肿瘤性天疱疮(paraneoplastic pemphigus, PNP)合并单中心 Castleman 病(unicentric Castleman disease, UCD)^[10,11]。病理学分为透明血管型(约占 80%~90%)、浆细胞型(约占 9%)和混合型(极罕见)^[12]三种亚型。UCD 以透明血管型(约占 91%)多见^[12]。多中心 Castleman 病(multicentric Castleman disease, MCD)以浆细胞型多见,患者常有全身症状,如发热、消瘦、贫血、体重减轻、肝脾肿大,少数重症病例合并 POEMS 综合征(Polygynuropathy、Organomegaly、Endocrinopathy、M-protein、Skin-changes, POEMS syndrome)^[6,13]。透明血管型以 30~40 岁女性多见,浆细胞型以中老年男性多见,尚有儿童发病报道^[3,14]。本例患者为中年女性,病理示透明血管型病变。

少数 Castleman 病累及肺实质及间质,引起滤泡性细支气管炎、缩窄性细支气管炎以及弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)^[15~18],以 MCD 多见,主要引起淋巴细胞性间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)^[19~21],HRCT 表现为多发的网格状或不规则结节影、磨玻璃影、薄壁囊肿,其中薄壁囊肿为特征性表现,囊肿大小形状不等,可发生于肺实质任何部位,常伴有小叶间隔、支气管血管束增厚、肺门淋巴结增大,肺功能多提示限制性通气功能障碍,随病情进展,可有阻塞性肺通气功能障碍,尚有文献报道肺功能完全正常。肺活检病理见大量成熟的淋巴细胞和浆细胞浸润,有助于明确诊断。UCD 合并 PNP 可引起缩窄性细支气管炎。临床症状表现为持续或反复咳嗽、呼吸困难,双肺可闻及广泛哮鸣音、湿啰音,影像学表现“马赛克”征、支气管扩张及管壁增厚、

少量胸腔积液,肺功能提示小气道阻塞性或混合性肺通气功能障碍,但支气管舒张试验为阴性,可与哮喘鉴别。本文病例有呼吸困难表现,HRCT 示条索影、磨玻璃影、包裹性胸腔积液,气管镜下见气道黏膜炎性改变,结合肺功能改变,考虑为 LIP 可能性大,需进一步行肺活检以明确,透明血管型引起 LIP 罕见,为其特殊性。

Castleman 病实验室检查无特异性。增强 CT 有助于肿块的鉴别^[22~24]。透明血管型平扫时呈软组织影(30~60 HU),边界清,长径 1.5~16 cm。部分肿块内可见散在钙化影、小囊影,周围可有卫星灶,为反应性淋巴结炎。动脉期肿块强化程度接近于邻近大动脉,周围见增生的小血管影,静脉期及延迟期肿块呈现持续强化。部分病灶中心坏死、纤维化,呈不强化或同心圆样强化改变^[5,25]。3D-CT 可以完整显示肿块及与邻近组织的关系以辅助诊断^[23]。浆细胞型平扫为密度均匀软组织影,无钙化及囊变。其血管成分少,动脉期轻到中度强化,静脉期及延迟期持续中度强化,与邻近肌肉组织强化相似。肿大的淋巴结于磁共振 T1WI 显像呈等信号影, T2WI 呈高信号影,病灶周围可见流空血管影,动态增强扫描改变类似于 CT^[22,25]。PET/CT 可以明确病灶部位及评估治疗效果^[26]。本例患者胸部增强 CT 见软组织块影,动脉期不均匀强化,磁共振 T1WI 为等信号影, T2WI 为稍高信号影,与文献报道相符。

病变确诊依赖于淋巴结病理活检。透明血管型特征为大量淋巴滤泡增生,滤泡生发中心萎缩,小血管穿入其中伴玻璃样变性,管壁增厚,淋巴细胞围绕小血管呈洋葱皮样排列,毛细血管增生失去淋巴窦结构。浆细胞型特征为滤泡间质内见大量增生的片状排列的成熟浆细胞,伴滤泡生发中心增生。混合型兼具前两者的病理改变。免疫组织化学染色血管标记物(CD31、CD34)阳性、滤泡树突状细胞标记物(CD21、CD23)阳性,反映了血管及淋巴滤泡的增生,CD138 阳性反映了浆细胞增生;免疫球蛋白基因和 TCR 受体重排用于与淋巴瘤等单克隆疾病疾病相鉴别^[2,23,27,28]。

胸部 Castleman 病需与肺癌、结节病、纵隔胸腺瘤、淋巴结结核、淋巴瘤、神经源性肿瘤等疾病相鉴别^[22,26]。病理活检可明确与以上疾病的鉴别。

单中心型病变手术切除多可根治。若肿块较大、血供丰富,术前可予以供血动脉栓塞。邻近大血管、肿块较大无法完全切除时,可单用放射疗法(27-60Gy)或手术结合放疗的新辅助放疗法、强调放疗

(IMRT) 治疗,病灶吸收明显,部分病灶完全吸收,长期随访无复发^[2,29~31]。有文献报道骨骼肌肉坏死、食管气管狭窄等放疗并发症,需引起重视^[32]。本例病例于手术切除后,肺功能恶化,查询文献,亦有报道继发于手术的发病情况,考虑手术创伤、缝线等作为外界因素,刺激炎性因子的产生,进一步引起发病及病情恶化^[8,16,33]。多中心病变需全身治疗以改善病情^[2,19]。初始可单用泼尼松治疗,无效时可小剂量单药化疗(环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷),也可联合化疗,如 CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CVAD(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+地塞米松)方案,单克隆抗体、IL-6 拮抗剂及新型靶向药物治疗也在研究开展中。UCD 多呈良性表现,切除后极少复发。MCD 治疗反应差,易复发,且有转变为卡波西肉瘤、淋巴瘤等恶性疾病^[19]的可能,尤其易发于 HIV 阳性患者。此型预后差,中位生存期 24~30 个月^[2,22]。无论何种病理类型,病变累及肺部引起缩窄性细支气管炎及滤泡性细支气管炎提示预后不良^[16]。本例患者手术切除后胸背痛缓解,肺功能逐渐恶化,口服及吸入激素后症状改善不明显。

胸部 Castleman 病并发 DPLD,好发于中青年女性,多为浆细胞型病变引起,透明血管型罕见,手术切除可去除肿块,但行手术治疗是否进一步恶化 DPLD 有待研究,单纯激素治疗效果差。临床遇胸部淋巴结肿大并呼吸困难,需考虑此病,及早明确诊治。

参考文献

- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma[J]. Cancer, 1956,9(4):822-830.
- Chan K-L, Lade S, Prince HM, et al. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease[J]. J Blood Med, 2016,7:145-158.
- Hajer R, Sana CR, Olfa I, et al. Castleman's disease: an intrapulmonary form with intrafissural development[J]. Scientific World Journal, 2009,9:940-945.
- Alavi A, Asadi GM. Unicentric Castleman's disease: an uncommon cause of posterior mediastinal mass[J]. BMJ Case Rep, 2013,2013:ber2012008522.
- Sheung-Fat K, Yung-Liang W, Shu-Hang N, et al. Imaging features of atypical thoracic Castleman disease[J]. Clin Imaging, 2004,28(4):280-285.
- 胡敏,袁凯锋,李晓明,等. Castleman 病的临床特征及疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016,9(12):87-90.
- 姜洪涛,郭根军,唐鹏,等. 纵隔 Castleman 病(附 4 例报告)[J]. 中国肿瘤临床, 2009,36(12):683-685.
- Hitoshi U, Hidenori K, Shuichi T. Castleman's disease of the chest wall[J]. J Thorac Oncol, 2009,4(3):426-428.
- 仇莉,沈连芳,吴琛,等. 胸部局限型透明血管型 Castleman 病 3 例报告并文献复习[J]. 罕少疾病杂志, 2013,20(06):13-16.
- Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, et al. Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature[J]. World J Sur-g Oncol, 2007,5:45.
- 丁重阳,李天女. 局限性 Castleman 病的影像学表现[J]. 中国临床医学杂志, 2014,25(07):515-518.
- Michaelides M, Nikolaidou A, Konstantinou D, et al. Posterior mediastinal Castleman's disease presented as hypervascular lipomatous tumor[J]. Hippokratia, 2011,15(4):361-362.
- Haro A, Kuramitsu E, Fukuyama Y. Complete resection of unicentric Castleman disease in the superior mediastinum: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2016,25:44-47.
- Benmiloud S, Chaouki S, Atmani S, et al. Multicentric Castleman's disease in a child revealed by chronic diarrhea[J]. Case Rep Pediatr, 2015,2015:689206.
- 刘触灵,旷连勤. 4 例巨淋巴结增生症患者的影像学表现及文献复习[J]. 重庆医学, 2014,43(11):1365-1368.
- Zhang H, Zhang JQ, Zhong XN, et al. Two case reports of Castleman disease with pulmonary involvement[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015,(19):362-365.
- Huang H, Feng RE, Li J, et al. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease: a strobe-compliant retrospective observational analysis of 22 cases in a tertiary Chinese hospital[J]. Medicine, 2017,96:39(e8173).
- Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic interstitial pneumonia[J]. Clin Chest Med, 2016,37(3):463-474.
- 赵银英,周宇麒,冯定云,等. Castleman 病一例并文献复习[J]. 新医学, 2015,46(6):403-409.
- Do KH, Lee JS, Seo JB, et al. Pulmonary parenchymal involvement of low-grade lymphoproliferative disorders[J]. J Comput Assist Tomogr, 2005,29(6):825-830.
- Huang H, Feng R, Li J, et al. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease: a strobe-compliant retrospective observational analysis of 22 cases in a tertiary Chinese hospital[J]. Medicine, 2017,96(39):e8173.
- Barua A, Vachlas K, Milton R, et al. Castleman's disease- a diagnostic dilemma[J]. J Cardiothorac Surg, 2014,9:170.
- Ota H, Kawai H, Matsuo T. Unicentric Castleman's disease arising from an intrapulmonary lymph node[J]. Case Rep Surg, 2013,2013:289089.
- Gunluoglu G, Olcmen A, Sokucu SN, et al. Intrapulmonary-located Castleman's disease, which was surgically resected without pulmonary resection[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011,17(6):580-583.
- 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, 2012,22(12):1321-1324.
- Shetty S, Brenes RA, Panait L, et al. Video assisted thoracoscopic resection of a posterior mediastinal Castleman's tumor[J]. J Cardiothorac Surg, 2011,6(1):113.
- 刘洁,徐玉乔,杨守京. Castleman 病的免疫表型和基因重排分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011,27(4):361-366.
- 郭宝平,岑洪. 关于双打击淋巴瘤的新认识:诊断、预后及治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2017,23(02):92-94.
- Sarana B, Jaal J, Tamm H, Laisaar T. Resection of unicentric interlobar Castleman disease with following adjuvant radiotherapy[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2017,5:2050313X17744481.
- 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(1):7.
- Matthiesen C, Ramgopal R, Seavey J, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castleman's disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature[J]. Radiat Oncol, 2012,46(3):265-270.
- Dirk N, Jürgen D. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease[J]. Acta Oncol, 2006,45(8):1126-1131.
- Hitoshi U, Hidenori K, Shuichi T. Castleman's Disease of the Chest Wall[J]. J Thorac Oncol, 2009,4(3):426-428.

(2018-12-26 收稿 2019-03-26 修回)