

· 病案报道 ·

Castleman 病合并类风湿关节炎 1 例报道及文献复习

喻静¹, 彭红英^{1,2}

1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学附属医院肾内科, 贵州 贵阳 550025

关键词: Castleman 病; 类风湿关节炎; 淋巴增生性疾病**中图分类号:** R551.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1401-03

Castleman 病(Castleman's disease, CD)是罕见的、原因未明的反应性淋巴结病之一,临床上以深部或浅表淋巴结显著肿大特点,部分病例可伴全身症状和(或)多系统损害,行组织病理检查可特征表现为明显的淋巴滤泡、血管及浆细胞呈不同程度的增生。国家卫生健康委员会等 5 部门联合于 2018 年 5 月 11 日制定了《第一批罕见病目录》,Castleman 病被收录其中^[1]。由于该病临床表现复杂多样,实验室及影像学检查结果无特异性,病理活检前误诊率较高,多依靠术后病理结果证实。本文报道 1 例 CD 合并类风湿关节炎,并进行相关文献复习。

1 病例资料

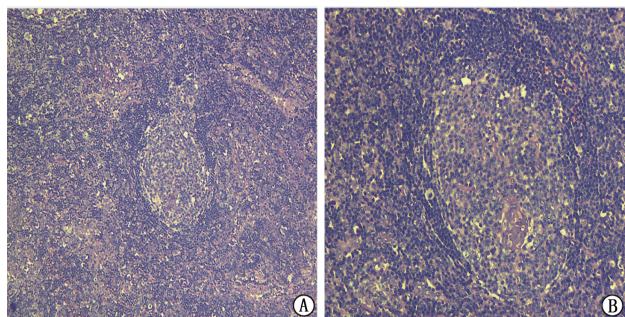
患者,男性,51 岁,因“反复关节疼痛 3 年,再发伴消瘦 1 月”于 2018-07-16 收住贵州医科大学附属医院白云医院。3 年前患者无明显诱因出现双手近端指间关节肿痛,呈对称性、持续性疼痛,疼痛与活动无明显相关性,晨僵不明显,双肩、肘关节轻微活动受限,无发热、光过敏、脱发及口腔溃疡等。此后逐渐累及双手、双肘关节、双肩关节,患者本人未予重视。1 月前出现双下肢乏力伴纳差,近半月关节疼痛明显加重,在门诊完善相关检查后,提示,抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体 160.20 U/ml,类风湿因子(RF) 320 IU/ml,血沉(ESR) 88 mm/h,门诊以“类风湿性关节炎?”收治入院。患者一般情况稍差,近 1 月余,体重减轻 5 kg 左右。既往史、个人史、家族史无特殊。住院期间患者体温波动在 36.7~38.9℃,发热时间大多在午后。

查体:双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心前区无隆起,心率 84 次/min,律齐,心音有力,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腋窝及腹股沟区可扪及多个淋巴

结肿大,局部无红肿、破溃、触痛及波动感,皮温不高,质韧,边界清楚,与周围组织无粘连,活动度可。双手近端指间关节肿大(7 个),皮温不高,肩、肘关节轻微活动受限,双下肢无水肿。入院后实验室检查:CRP 61.44 mg/L;血沉 96 mm/h;血红蛋白 109.00 g/L;RF 320 IU/ml;免疫球蛋白(Ig)和补体:IgG 26.00 g/L,IgM 3.97 g/L,补体 C3 0.13 g/L,补体 C4 0.02 g/L。抗核抗体(ANA)检查:抗核抗体阳性,抗干燥综合征 A 抗原(SS-A)抗体阳性,抗核小体抗体弱阳性,抗组蛋白抗体可疑阳性。 γ -干扰素检查:经体外刺激后 γ -干扰素水平变化 35.19 pg/ml,试验结果阳性。抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、伤寒抗体、血培养、结核涂片、腺苷脱氨酶、降钙素原(PCT)检查未见明显异常。2018-08-06 骨髓细胞学常规检查示:(1)粒系成熟不良;(2)增生性贫血。影像学检查骨关节 B 超示:(1)双侧肩、肘、腕关节滑膜增厚并滑膜炎声像(重度);(2)双侧骨侵蚀。胸部 CT 示:(1)双肺下叶及右肺上叶少许纤维化;(2)右肺上叶钙化灶。浅表淋巴结 B 超示:双侧腋窝、腹股沟淋巴结异常增大,结构异常。2018-07-31,患者右腋窝淋巴结活检免疫组化结果提示 CD(图 1)。术后病理诊断:淋巴结结构存在,滤泡旺盛性增生,生发中心扩大,部分生发中心血管化,间区内见一些组织细胞和浆细胞分布。免疫组化染色:滤泡区细胞 CD20(+),生发中心细胞 Bcl2(-);滤泡间区淋巴细胞 CD3(+),浆细胞 CD38(+),mum1(+),IgG4(少数+, 14 个/HPF);结合形态学、免疫组化染色结果,以及临床病史等,病理诊断考虑自身免疫性疾病相关淋巴组织增生性病变,部分呈 CD 样改变。患者于甲泼尼龙、甲氨蝶呤口服治疗后,发热、关节疼痛、消瘦症状明显缓解,多中心型 Castleman 病(multicentric Castleman

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.10.025

通信作者: 彭红英, E-mail: penghongying168@126.com



注:A($\times 100$)、B($\times 200$):镜下见淋巴结构存在,见明显的血管玻璃样变,滤泡周围的淋巴细胞呈同心圆排列形成葱皮样外观。

图1 患者淋巴结活检病理检查(HE染色)

disease, MCD)患者,需警惕发展成为淋巴瘤可能,嘱患者院外定期复查。

2 讨论

1954年 Castleman 等首次正式报道一种局限于纵隔的肿瘤样肿块,组织学显示淋巴滤泡及毛细血管明显增生的疾病,这是迄今为止最早的 CD 报道^[2]。目前已有许多 CD 病例被报道,该疾病可发生在任何年龄段,以中年男性患者多见,但目前没有可靠的数据用于描述该病的流行病学特点。其病因和发病机制迄今尚未完全阐明,目前主要被认为和感染[主要是病毒感染如人疱疹病毒(HHV)]、炎症(较多报道的细胞因子 IL-6)及免疫调节异常(如 AIDS)有关。根据不同的临床表现,CD 分为单中心型 Castleman 病(unicentric Castleman disease, UCD)和 MCD。UCD 发生在单个解剖部位,通常无症状且不会危及生命,除去部分不可切除和无法切除的 UCD 病灶外可以通过手术切除成功清除,预后较好^[3]。相比之下, MCD 涉及多个区域的淋巴结肿大,伴肝脾肿大及全身症状(如发热),常有多系统受累的表现如类风湿关节炎、淀粉样变、重症肌无力等,可并发卡波西肉瘤或 B 细胞淋巴瘤。此外, MCD 临床常呈侵袭性病程,易伴发感染。MCD 可以在免疫力低下的 HHV-8 感染患者中发生(HHV-8 阳性),也可以在没有 HHV-8 感染的个体中发生(HHV-8 阴性),后者也称特发性多中心型 Castleman 病(idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD)。CD 病理上分为以下三种类型:透明血管型,浆细胞型,混合型。尽管淋巴结活检是明确诊断 CD 的唯一方法,但现有证据表明应该术前进行正电子发射型计算机断层显像(PET/CT)检查以帮助确定 CD 亚型和理想的活检病变部位^[4]。因其病因及机制尚不明确,临床表现及实验室、影像学检查无特异性,且临床医生对该病的认识不足,临床上的误诊、漏诊率较高。本例患者临床表现主要为消瘦、

关节疼痛及发热,缺乏特异性。患者符合类风湿关节炎的诊断标准,符合类风湿关节炎患者关节疼痛和发热的临床表现。患者入院后 γ -干扰素抗体阳性,胸部 CT 见异常,发热特点以午后多见,且贵州为结核高发地区,结核不能排除,而结核患者可表现为消瘦、发热和淋巴结肿大。该患者病情复杂,临床上易被忽视,但因该患者在抗感染治疗后淋巴结肿大仍无缓解,且多次结核涂片均为阴性。为明确诊断,进行右腋窝淋巴结活检术,通过病理检查确诊 CD。UCD 的治疗目前已有专家共识,但 MCD 尚无标准的治疗方案。由于 MCD 患病率不高、可获得的治疗经验有限,患者个体差异大导致 MCD 的治疗目前仍无统一标准。相关文献主要限于病例报告,而不是随机对照临床试验^[5-6]。迄今为止,已经尝试了主要基于经验的、传统的和最近的方案,包括单独或结合细胞毒性免疫抑制的免疫抑制法(如皮质类固醇),选择性/靶向免疫疗法以及抗体和生物制剂形式的生物疗法。此外,骨髓移植、抗增殖药物(如单药、减灭组合化疗和抗病毒剂)等^[5-7]。皮质类固醇经常用于 HIV 阴性 MCD,尽管其对全身症状和炎症指标的改善通常只是暂时的,且获益不同,复发率较高,但是仍推荐皮质类固醇与细胞生长抑制药联合给药以减轻疾病症状。然而,在 HIV 感染中,皮质类固醇激素会加重患卡波西肉瘤的几率,因此需要格外小心。治疗使用的细胞毒性药物主要包括硫唑嘌呤、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、长春新碱和博来霉素^[6,8-9]; HIV 携带者,主要使用依托泊苷、长春碱和脂质体阿霉素^[10-11]。但在 HIV 感染的情况下,考虑到抗逆转录病毒和细胞毒性药物之间潜在的有害的相互作用,必须谨慎行事。高效抗逆转录病毒疗法可以改善 HIV 阳性 MCD 患者的病情,特别是降低恶性淋巴瘤转化率,并防止卡波西肉瘤的发展。阻止 HHV-8 的裂解复制是另一种合理的治疗方法,如使用更昔洛韦和缬更昔洛韦可以有效降低外周血中 HHV-8 病毒载量^[12]。直接靶向作用于 IL-6 的治疗药物如司妥昔单抗等药物已经逐渐应用于临床治疗,并取得一定成功。但临床上超过一半的患者对抗 IL-6 药物无反应,此时靶向磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号传导的西罗莫司可以作为治疗替代方案的代表^[13]。沙利度胺可下调 IL-6 表达,常用于治疗浆细胞异常疾病如多发性骨髓瘤等的治疗,一些报告表明可缓解 MCD 患者的临床症状^[14-15]。由于确切的致病机理仍未知,因此目前 MCD 尚不能治愈,最佳的治疗方案仍在探索中。

综上所述,CD在临床上罕见,临床表现及实验室、影像学无特异性,当患者出现不明原因发热、消瘦、淋巴结肿大时需注意排除CD,必要时完善淋巴结活检,及早诊断以改善患者预后。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委,科技部,工业和信息化部,国家药品监督管理局,国家中医药管理局.关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL].(2018-06-08).[2021-02-25].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [2] Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 18-1978 [J]. N Engl J Med, 1978, 298(19):1071-1078.
- [3] Rhee FV, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease [J]. Blood Adv, 2020, 4(23):6039-6050.
- [4] Koa B, Borja AJ, Aly M, et al. Emerging role of 18F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review [J]. Insights Imaging, 2021, 12(1):1-11.
- [5] Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease [J]. Acta Oncol, 2004, 43(8):698-704.
- [6] 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.
- [7] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics [J]. Oncologist, 2011, 16(4):497-511.
- [8] Suneja S, Chidambaram M, Herzenberg AM, et al. Kidney involvement in multicentric castleman disease [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(3):550-554.
- [9] Lajoie G, Kumar S, Min KW, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with multicentric Castleman's disease. Report of two cases [J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(9):1021-1028.
- [10] Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, et al. Clinical manifestations of kaposi sarcoma herpesvirus lytic activation: multicentric castleman disease (KSHV-MCD) and the KSHV inflammatory cytokine syndrome [J]. Front Microbiol, 2012, 3:73.
- [11] Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature [J]. AIDS Rev, 2008, 10(1):25-35.
- [12] Casper C, Nichols WG, Huang ML, et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment [J]. Blood, 2004, 103(5):1632-1634.
- [13] Ferrero S, Ragaini S. Dichotomic response to interleukin-6 blockade in idiopathic multicentric Castleman disease: two case reports [J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1):1-4.
- [14] Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide [J]. Am J Hematol, 2006, 81(4):303-304.
- [15] Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2019, 133(16):1720-1728.

收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-04-25 编辑:石嘉莹

(上接第1400页)

疗后睡眠瘫痪症消失,睡眠呻吟改善。本组例2采用了佩戴口腔矫正器,夜间呻吟消失,其他2例患者拒绝接受CPAP治疗或佩戴口腔矫正器治疗。随访患者无变化。

总之,患者睡眠中发出呻吟声音,PSG检测结合典型表现是诊断的金标准。应充分评估患者的情况,个体化采取CPAP、口腔矫正器、药物等治疗措施。

参考文献

- [1] DeRoecq J, Hoof EV, Cluydts R. Sleep-related expiratory groaning. A case report [J]. J Sleep Res, 1983, 12:237.
- [2] 范玉兰,王赞,白辉英.睡眠医学工作手册[M].长春:吉林大学出版社,2017.
- [3] 美国睡眠医学会.睡眠障碍国际分类[M].高和,译.3版.北京:人民卫生出版社,2017:90-91.
- [4] Iriarte J, Fernández S, Fernandez-Arrechea N, et al. Sound analysis of catathrenia: a vocal expiratory sound [J]. Sleep Breath, 2011, 15(2):229-235.
- [5] Ott SR, Hamacher J, Seifert E. Bringing light to the sirens of night: laryngoscopy in catathrenia during sleep [J]. Eur Respir J, 2011, 37(5):1288-1289.
- [6] 莫冉冉,李慧婷,李明娟.睡眠呻吟:睡眠呼吸障碍老成员的新认识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(11):884-886.
- [7] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders [M]. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014.
- [8] Oldani A, Manconi M, Zucconi M, et al. 'Nocturnal groaning': just a sound or parasomnia? [J]. J Sleep Res, 2005, 14(3):305-310.
- [9] 项泊云,康增路,张晓雷.睡眠呻吟二例[J].中华内科杂志,2019,58(10):786-787.
- [10] 王富丽,刘松岩,国琦,等.睡眠呻吟症2例临床分析及文献复习[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(2):161-162.
- [11] 许力月,张希龙.夜间呻吟:一种新的睡眠呼吸障碍[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(9):656-658.
- [12] Dias C, Sousa L, Batata L, et al. CPAP treatment for catathrenia [J]. Rev Port Pneumol, 2017, 23(2):101.

收稿日期:2021-02-07 修回日期:2021-04-02 编辑:石嘉莹