

# 30例不同类型胸部受累Castleman病临床分析

张筱娴<sup>1</sup> 姜磊<sup>2</sup> 王春燕<sup>3</sup> 顾莹莹<sup>1</sup> 李龙光<sup>1</sup> 夏亭亭<sup>4</sup> 黄莹<sup>1</sup> 黄培楷<sup>5</sup> 张清玲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,呼吸疾病国家重点实验室,广州医科大学附属第一医院,广州呼吸健康研究院,广州 510120;<sup>2</sup>呼和浩特市第一医院,呼吸与危重症医学一科,呼和浩特 010010;<sup>3</sup>广州医科大学附属第一医院血液科,广州 510120;<sup>4</sup>广州医科大学附属第一医院放射科,广州 510120;<sup>5</sup>惠州市中心人民医院呼吸内科,惠州 516001

通信作者:张清玲,Email:zqling68@hotmail.com

**【摘要】** 目的 总结不同类型胸部受累Castleman病(CD)的临床、影像学、病理及诊治特征,以提高临床医师对CD的认识。方法 回顾性分析广州医科大学附属第一医院自2009年6月至2019年5月收治入院的胸部受累CD患者30例,将其分为闭塞性细支气管炎(BO)组、不伴BO的单中心型Castleman病(UCD)组及不伴BO的多中心型Castleman病(MCD)组,分析其临床资料并总结其特征。结果 30例患者中,5例(16.7%)纳入BO组,18例(60.0%)纳入不伴BO的UCD组,7例(23.3%)纳入不伴BO的MCD组。不伴BO的MCD组中位年龄明显大于BO组[(49.29±5.39)岁对(27.20±3.76)岁, $P=0.005$ ]和不伴BO的UCD组[(49.29±5.39)岁对(37.17±2.87)岁, $P=0.034$ ]。胸部症状在BO组(100%)和不伴BO的MCD组(71.4%)多见,而不伴BO的UCD组无胸部症状。贫血及IgG增高仅在不伴BO的MCD组出现(发生率均为57.1%),红细胞沉降率增快及低氧血症在BO组(发生率分别为40.0%和60.0%)及不伴BO的MCD组(发生率分别为57.1%和28.6%)均可出现。BO组患者的肺功能均表现为极重度混合性通气功能障碍。胸部CT所示肺实质受累率:BO组为100%;不伴BO的MCD组为57.1%,表现为双肺弥漫性病变;不伴BO的UCD组为11.1%,表现为孤立性肺结节。不伴BO的MCD组的淋巴结短径明显小于BO组[(1.83±0.51)cm对(4.73±1.63)cm, $P=0.006$ ]和不伴BO的UCD组[(1.83±0.51)cm对(3.62±0.26)cm, $P=0.011$ ]。BO组病理类型均为透明血管型(100%),不伴BO的UCD组88.9%为透明血管型,而不伴BO的MCD组以浆细胞型为主(57.1%)。BO组患者均出现口腔溃疡,在肿物切除术后予免疫调节剂治疗,溃疡症状缓解,但肺部症状仍进行性加重。不伴BO的UCD组主要治疗方式为胸腔镜下肿物切除,不伴BO的MCD组主要治疗方式为化疗、免疫调节剂、靶向治疗等。结论 三组患者的年龄、临床症状、实验室检查、肺功能、影像学表现、病理类型、治疗及预后均有所不同,此分类能促进临床医师对本病的认识。

**【关键词】** Castleman病; 胸部; 闭塞性细支气管炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.012

## Clinical analysis of 30 cases of Castleman disease with different types of thoracic involvement

Zhang Xiaoxian<sup>1</sup>, Jiang Lei<sup>2</sup>, Wang Chunyan<sup>3</sup>, Gu Yingying<sup>1</sup>, Li Longguang<sup>1</sup>, Xia Tingting<sup>4</sup>, Huang Ying<sup>1</sup>, Huang Peikai<sup>5</sup>, Zhang Qingling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Clinical Research Center for Respiratory Disease, State Key Laboratory of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Health, Guangzhou 510120, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huhhot First Hospital, Huhhot 010010, China; <sup>3</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; <sup>4</sup>Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; <sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, Huizhou Municipal Central Hospital, Huizhou 516001, China

Corresponding author: Zhang Qingling, Email: zqling68@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To improve the clinical understanding of Castleman disease (CD) with

different types of thoracic involvement, including their clinical features, radiological and pathological findings, diagnosis and current treatment strategies. **Methods** Retrospective analysis of 30 patients diagnosed with CD with thoracic involvement and hospitalized between June 2009 and May 2019 in The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University was performed. Patients were divided into three groups for subsequent analysis based on the clinical data: CD with bronchiolitis obliterans (BO), unicentric Castleman disease (UCD) without BO, and multicentric Castleman disease (MCD) without BO. **Results** Among the 30 patients, there were 5 (16.7%) patients diagnosed with BO, 18 (60.0%) patients had UCD without BO and 7 (23.3%) patients had MCD without BO. The average age of MCD without BO patients was significantly older than that of BO and UCD without BO patients [(49.29±5.39) ys vs (27.20±3.76) ys and (37.17±2.87) ys;  $P=0.005$  and  $0.034$ , respectively]. Pulmonary symptoms were commonly seen in BO group (100%) and MCD without BO group (71.4%), while no pulmonary symptoms were seen in UCD without BO group. Key abnormal laboratory findings were erythrocyte sedimentation rate (ESR) increase (40% in BO group and 57.1% in MCD without BO group) and hypoxia (60% in BO group and 28.6% in MCD without BO group). Other abnormal laboratory findings seen in MCD without BO group included anemia and IgG increase (both 57.1%). Notably, all patients in BO group had extremely severe mixed ventilation dysfunction in the lung function test. CT scan showed lung parenchyma involvement in BO group (100%), in UCD without BO group (11.1%) featured by solitary pulmonary nodule and in MCD without BO group (57.1%) featured by diffuse lesions in bilateral lungs. The size of lymph nodes was significantly smaller in MCD without BO group comparing to that in BO group and UCD without BO group [short diameter (1.83±0.51) cm vs (4.73±1.63) cm and (3.62±0.26) cm;  $P=0.006$  and  $0.011$ , respectively]. All patients (100%) in the BO group had a pathological type of transparent vascular variant while the same pathological type accounts for 88.9% in UCD without BO patients. The predominantly pathological type (57.1%) was plasma cell variant in the MCD without BO group. Oral ulcers presented in all patients in BO group but were relieved after the mass resection and immunomodulatory therapy, but the pulmonary symptoms were still progressively aggravated. Thoracoscopic mass excision was the main treatment for UCD without BO patients while chemotherapy, immunomodulatory and targeted therapy were commonly used for MCD without BO treatment. **Conclusion** The age, clinical symptom, laboratory finding, lung function, imaging manifestation, pathology, treatment and prognosis were different among the three groups. This classification could improve clinical understanding of the disease.

**【Key words】** Castleman disease; Thoracic; Bronchiolitis obliterans  
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.012

Castleman病(Castleman disease, CD)又称巨大淋巴结增生症、血管滤泡性淋巴组织增生症,是一种较少见的淋巴组织增殖性疾病。按照CD的组织病理学特征可分为透明血管型、浆细胞型和混合型,依据累及范围分为单中心型CD(unicentric Castleman disease, UCD)和多中心型CD(multicentric Castleman disease, MCD)。CD可发生于任何存在淋巴组织的部位,我们收集了近10年广州医科大学附属第一医院诊治的30例胸部受累CD患者的临床资料并结合相关文献进行分析,以期提高临床医师对本病的认识。

### 病例与方法

1. 临床资料:回顾性分析广州医科大学附属第一医院2009年6月至2019年5月诊治的胸部受累CD患者30例,收集患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、肺功能检查、影像学、病理及治疗情况,将其分为闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis

obliterans, BO)组、不伴BO的UCD组及不伴BO的MCD组,对其临床特征进行分析和总结。

2. 定义:CD的病理诊断标准和分型依据1988年Frizzera诊断标准<sup>[1]</sup>,根据组织病理学分为:①透明血管型:表现为淋巴滤泡增生伴大量管壁透明样变的毛细血管;②浆细胞型:表现为增生的淋巴滤泡生发中心间有大量成熟浆细胞浸润;③混合型。

CD依据受累范围可分为UCD和MCD。UCD的诊断标准:符合CD的组织病理学改变,单一部位淋巴结肿大,且多无贫血、 $\gamma$ 球蛋白升高、红细胞沉降率增快等,排除其他可能病因,肿物切除后患者长期存活率较高。MCD诊断标准:符合CD的组织病理学改变,多处淋巴结肿大,有骨髓、肝、脾、肾、神经系统等多系统器官受累表现,且排除其他可能病因,化疗、放疗、手术仅获部分缓解。胸部受累包括:纵隔、肺门病变,肺实质病变和(或)胸膜病变。不包括:①感染所致的胸内改变;②单纯表现为胸水而无实质、纵隔、肺门病灶。

3. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,正态分布的数据采用“均值±标准差”表示,独立样本计数资料的比较采用 $t$ 检验或方差分析。分类资料以“例数(百分比)”表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 胸部受累CD患者30例,其中男15例,女15例,年龄18~70岁,平均年龄38.33岁,所有患者HIV阴性。按病理学类型分类:透明血管型24例(80%),浆细胞型6例(20%)。按受累范围分类:UCD 22例(73.3%),MCD 8例(26.7%)。按肺实质累及情况分类:BO样受累者5例(16.7%),非BO样肺实质受累者6例(20.0%),肺实质未受累者19例(63.3%)。不同病理类型的CD累及的范围也不同:透明细胞型以UCD为主(83.3%),而浆细胞型以MCD为主(66.7%)。透明细胞型主要表现为肺实质未受累(75.0%),其次是BO样受累(20.8%),而浆细胞型主要表现为非BO样肺实质受累(83.3%)。

2. 根据胸部受累CD临床特征将其分为三组:BO组、不伴BO的UCD组及不伴BO的MCD组。三组间临床特征的差异见表1。

BO组共5例(16.7%),4例为UCD,1例为MCD,病理类型均为透明血管型。其中,男性3例,女性2例,平均年龄27岁(范围18~38岁)。上述5例患者临床表现均为咳嗽、气促,均合并口腔溃疡,其中1例还合并全身多发溃疡,3例确诊为副肿瘤性天疱疮(paraneoplastic pemphigus, PNP)。咳嗽、气促症状可在口腔溃疡前或后出现,4例患者在出现胸部症状1年内(5~9个月)确诊为伴BO的CD,仅1例在出现症状后3年才确诊为伴BO的CD。合并盆腔或腹腔CD患者均无腹部症状,均在溃疡和(或)咳嗽、气促的诊治过程中发现肿大淋巴结,其中1例患者在病程中出现气胸。患者血常规、球蛋白均正常,红细胞沉降率增高者2例(40%),为29~32 mm/h。3例(60%)合并低氧血症(2例为II型呼吸衰竭,1例为I型呼吸衰竭)。5例患者肺功能均为极重度混合性通气功能障碍,残气量及残总比增加。胸部CT表现为双肺透亮度不均匀增高,呼气相明显,呈马赛克样,可伴支气管壁增厚、支气管扩张、散在斑片状模糊影。2例患者为盆腔CD,2例患者为腹腔CD,1例患者为右肺门、纵隔CD。CT示BO组肿大淋巴结长径为(9.87±1.62)cm

(范围7.00~12.60 cm),明显大于后两组[分别为(5.41±0.50)cm及(3.10±0.93)cm, $P$ 值分别为0.003及<0.001],短径为(4.73±1.63)cm(范围2.50~8.00 cm)。1例患者伴脾脏肿大。5例患者均在外科行肿物切除,肿物切除术后分别予糖皮质激素、沙利度胺、吗替麦考酚酯等治疗,溃疡症状均有所缓解,但肺部症状仍进行性加重。

不伴BO的胸部受累UCD组共18例(60.0%),16例(88.9%)为透明血管型(图1),仅有2例(11.1%)为浆细胞型。其中,男性9例,女性9例,年龄18~63岁,平均年龄37岁,所有患者均为体检发现,无胸部症状。患者血常规、球蛋白、红细胞沉降率及血气分析均正常,15例患者肺通气功能正常,3例存在轻度限制性通气功能障碍。16例(88.9%)患者无肺实质受累:11例(61.1%)为纵隔淋巴结受累,5例(27.8%)为肺门淋巴结受累。肺实质受累仅2例(11.1%),CT表现为孤立性肺结节。胸部CT示:肺门或纵隔淋巴结(共16例)长径3.00~10.80 cm,均值为5.41 cm,短径2.00~5.90 cm,均值3.62 cm。肺门或纵隔淋巴结(共16例)平扫CT值为35~55 HU,均值为43.31 HU,10例(62.5%)密度均匀。密度不均的6例患者中,5例内见低密度灶,1例内见高密度灶,强化后的CT值为78~155 HU,均值107.70 HU,明显高于不伴BO的MCD组[(107.70±6.18)HU对(79.00±4.34)HU, $P=0.005$ ]。18例患者均不伴脾脏肿大。肺实质受累的2例行全麻胸腔镜下肺叶切除术明确病理诊断(其中1例肿物可见完整包膜,另1例无包膜),2例患者在全麻下行胸腔镜纵隔淋巴结活检术,其余14例患者均行全麻下胸腔镜肿物切除术(其中1例患者合并右上肺微浸润性腺癌,遂同时行右上肺楔形肿物切除术),其中仅有1例肿块无包膜,其余13例包膜均完整(图2)。行纵隔淋巴结活检术的2例患者,1例在病理明确后因个人原因拒绝进一步诊治,1年后复查CT病灶同前。另1例淋巴结大小为10.8 cm×5.9 cm的患者,活检后予放疗,肿物缩小至7.9 cm×4.8 cm,但随后出现了包括口腔溃疡在内的全身多发溃疡。

不伴BO的胸部受累MCD组共7例(23.3%),3例(42.9%)为透明血管型,4例(57.1%)为浆细胞型(图3)。其中,男性3例,女性4例,年龄35~70岁,平均年龄49.29岁,明显大于前两组[分别为(27.20±3.76)岁及(37.17±2.87)岁, $P$ 值分别为0.005及0.034]。5例(71.4%)患者有胸部症状:主要症状为

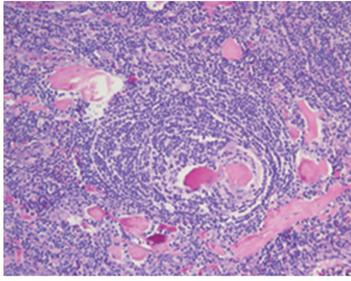
表1 BO组、不伴BO的UCD组、不伴BO的MCD组胸部受累Castleman病临床特征比较

特征	BO(5例)	不伴BO的UCD(18例)	不伴BO的MCD(7例)	$\chi^2$ 值	P值
病理类型[例(%)]				6.362	0.025
透明血管型	5(100.0)	16(88.9)	3(42.9)		
浆细胞型	0(0)	2(11.1)	4(57.1)		
性别[例(%)]				0.472	1.000
男	3(60.0)	9(50.0)	3(42.9)		
女	2(40.0)	9(50.0)	4(57.1)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	27.20 $\pm$ 3.76	37.17 $\pm$ 2.87	49.29 $\pm$ 5.39	4.978	0.014 <sup>ab</sup>
胸部症状[例(%)]				24.635	<0.001
有	5(100.0)	0(0)	5(71.4)		
无	0(0)	18(100.0)	2(28.6)		
口腔溃疡[例(%)]				17.753	<0.001
有	5(100.0)	1(5.6)	0(0)		
无	0(0)	17(94.4)	7(100.0)		
贫血[例(%)]				10.922	0.001
有	0(0)	0(0)	4(57.1)		
无	5(100.0)	18(100.0)	3(42.9)		
红细胞沉降率增快[例(%)]				11.818	0.002
有	2(40.0)	0(0)	4(57.1)		
无	3(60.0)	18(100.0)	3(42.9)		
IgG增高[例(%)]				10.922	0.001
有	0(0)	0(0)	4(57.1)		
无	5(100.0)	18(100.0)	3(42.9)		
低氧血症[例(%)]				10.268	0.004
有	3(60.0)	0(0)	2(28.6)		
无	2(40.0)	18(100.0)	5(71.4)		
极重度通气功能障碍[例(%)]				20.962	<0.001
有	5(100.0)	0(0)	0(0)		
无	0(0)	18(100.0)	7(100.0)		
脾肿大[例(%)]				5.406	0.054
有	1(20.0)	0(0)	2(28.6)		
无	4(80.0)	18(100.0)	5(71.4)		
肺实质受累[例(%)]				14.660	<0.001
有	5(100.0)	2(11.1)	4(57.1)		
无	0(0)	16(88.9)	3(42.9)		
淋巴结长径(cm, $\bar{x}\pm s$ )	9.87 $\pm$ 1.62	5.41 $\pm$ 0.50	3.10 $\pm$ 0.93	9.791	0.001 <sup>abc</sup>
淋巴结短径(cm, $\bar{x}\pm s$ )	4.73 $\pm$ 1.63	3.62 $\pm$ 0.26	1.83 $\pm$ 0.51	5.762	0.010 <sup>ab</sup>
纵隔/肺门淋巴结CT平扫值(HU, $\bar{x}\pm s$ )	-	43.31 $\pm$ 1.57	39.33 $\pm$ 3.61	1.009	0.347
纵隔/肺门淋巴结CT增强值(HU, $\bar{x}\pm s$ )	-	107.70 $\pm$ 6.18	79.00 $\pm$ 4.34	3.285	0.005

注:BO:闭塞性细支气管炎;UCD:单中心型Castleman病;MCD:多中心型Castleman病;\*BO组与不伴BO的MCD组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );<sup>b</sup>不伴BO的UCD组与不伴BO的MCD组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );<sup>c</sup>BO组与不伴BO的UCD组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); -:BO组仅1例肺门纵隔淋巴结肿大,故未作CT值比较;不伴BO的UCD组淋巴结长短径及淋巴结CT值取肺门或纵隔淋巴结肿大病例,共16例,不包括累及肺实质的2例

咳嗽(4例,占57.1%),1例伴气促,1例表现为胸痛。其余1例因发现颈部肿物就诊,1例为体检发现。2例透明血管型患者血常规正常,1例存在轻度

贫血(HGB 100 g/L)。3例透明血管型患者红细胞沉降率、血清球蛋白及血气分析均正常。4例浆细胞型患者中3例存在贫血,HGB 88.0~96.0 g/L(均



镜下见淋巴滤泡增生,套区增生,套区细胞靶环状排列,生发中心见玻璃样变小血管长入,组织学改变为Castleman病,透明血管型

图1 1例不伴闭塞性细支气管炎的胸部受累单中心型Castleman病患者右中上纵隔淋巴结病理(HE染色,×200)



结节状肿物,4.5 cm×3.5 cm×2 cm,表面灰红,包膜完整,切面灰红,质中

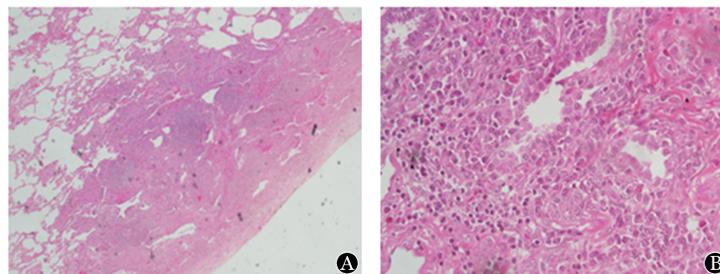
图2 1例不伴闭塞性细支气管炎的胸部受累单中心型Castleman病患者右中上纵隔肿物大体标本

值为92.7 g/L;红细胞沉降率均明显增高,为104~140 mm/h,均值为118.7 mm/h;免疫球蛋白G(IgG)均增高,为22.0~176.0 g/L,均值为75.3 g/L;2例患者血气分析正常,2例患者存在轻度低氧血症,不吸氧情况下动脉血氧分压73.1~78.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。6例患者肺通气功能正常,1例存在轻度限制性通气功能障碍。3例透明血管型患者为肺门和(或)纵隔淋巴结受累伴全身其他淋巴结[颈部、锁骨上、腋窝、腹部和(或)腹股沟]受累,4例浆细胞型患者均有肺实质受累,伴肺门和(或)纵隔淋巴结和(或)全身其他淋巴结[颈部、锁骨上、腋窝、腹部和(或)腹股沟]受累。CT显示淋巴

结长径(3.10±0.93) cm,明显小于前两组[分别为(9.87±1.62) cm及(5.41±0.50) cm,  $P$ 值分别为<0.001及0.036];淋巴结短径(1.83±0.51) cm,明显小于前两组[分别为(4.73±1.63) cm及(3.62±0.26) cm,  $P$ 值分别为0.006及0.011]。淋巴结平扫CT值为30~49 HU,均值为39 HU,5例(71.4%)密度均匀,2例密度不匀,强化后CT值为62~92 HU,均值为79 HU(图4A)。4例肺实质受累患者表现为双肺弥漫性病变,分别表现为:①双肺间质性肺炎,双肺小叶间隔增厚,可见磨玻璃状、斑片状模糊影;②双肺弥漫分布斑点、斑片状模糊影,部分可见树芽征,部分病灶为结节状(0.2~0.3 cm),伴点状小钙化,双上肺为著,其内可见支气管气相;③双肺小叶间隔增厚,两肺可见多发大小不等磨玻璃结节影(病变最大者直径为0.84 cm),沿肺纹理分布,边缘稍模糊,可见毛刺,病变可累及斜裂胸膜;④两肺可见多发斑片状、团片状实变影(病变最大者直径为2.5 cm)及磨玻璃密度影,以实变影为主,可见支气管气相,病变可累及斜裂胸膜(图4B)。2例浆细胞型患者脾脏肿大,2例患者行颈部淋巴结活检明确诊断,2例患者行纵隔肿物切除术明确诊断(其中1例同时行锁骨上淋巴结活检),其余3例有肺实质受累的患者均行肺楔形切除术,其中1例同时行纵隔淋巴结活检。明确诊断后分别予化疗、糖皮质激素、沙利度胺、利妥昔单抗治疗,合并间质性肺炎患者同时加用吡非尼酮治疗,间质性病变有所吸收。最长随访时间为10年,病变进展缓慢。30例胸部受累CD患者中5例患者行PET-CT检查,肿大淋巴结糖代谢增高,最大标准摄取值为3.1~5.1,均值为3.9。

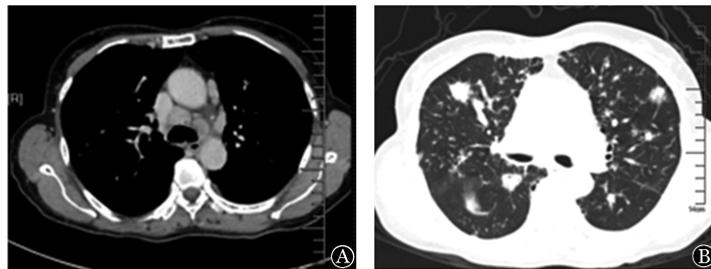
## 讨 论

CD于1956年由Castleman首次报道<sup>[2]</sup>,是一类非肿瘤性淋巴组织增生性疾病,临床罕见,美国大



A:可见结节状病灶,淋巴滤泡增生(HE染色,×40);B:可见淋巴滤泡增生,滤泡间区较多浆细胞浸润,形态成熟(HE染色,×400)

图3 1例不伴闭塞性细支气管炎的胸部受累多中心型Castleman病患者右中肺病理



A:纵隔窗,两侧肺门、纵隔可见肿大淋巴结,最大者短径约1.5 cm;B:肺窗

图4 1例不伴闭塞性细支气管炎的胸部受累多中心型Castleman病患者胸部增强CT结果

数据显示,CD的发病率为(21~25)/100万<sup>[3]</sup>。CD可发生于任何存在淋巴组织的部位,其中胸部最常见,占60%~70%<sup>[4]</sup>。CD可发生于任何年龄段,但多见于成年人,CD的病因与发病机制目前尚不明确,相关因素包括:①病毒感染,如:人类疱疹病毒8(HHV-8)、HIV、EB病毒;②体内细胞因子调节异常,如IL-6表达增加;③血管内皮因子调节异常<sup>[5]</sup>。本研究中CD无明显的性别差异,透明血管型以UCD为主,浆细胞型以MCD为主,UCD发病率高于MCD,透明血管型多于浆细胞型,与文献报道一致<sup>[6-7]</sup>,文献报道混合型少见,本研究中未发现混合型。我们的研究单独分出特征性的伴BO的CD组,BO是由小气道炎症引起的慢性气流阻塞的临床综合征,属少见病,继发于CD的更为罕见,迄今为止,国外报道了40余例继发于CD的BO患者<sup>[8-10]</sup>;本研究结果显示,合并BO的CD病理类型均为透明血管型,多为UCD,与文献报道一致<sup>[11]</sup>。Luo等<sup>[12]</sup>报道,胸部MCD的发病年龄大于胸部UCD,我们将胸部受累CD分为三组后同样得出不伴BO的MCD组年龄明显大于BO组及不伴BO的UCD组。

目前文献报道的CD伴BO病例合并PNP,PNP是一种与自身免疫相关的获得性大疱性疾病,于1990年由Anhalt等<sup>[13]</sup>首先描述。CD是引起PNP的常见病因,研究表明,CD组织中特异性B细胞克隆能够产生特异性抗体,可识别人表皮和细支气管组织中的envoplakin和periplakin两种抗原,从而导致PNP与BO的发生<sup>[14]</sup>。本文中部分BO患者无PNP的病理依据,但其CD及BO诊断明确,反复口腔溃疡考虑为PNP可能。与Frizzera等<sup>[1]</sup>的诊断标准一致,不伴BO的MCD组贫血、IgG升高、红细胞沉降率增快的比例明显高于不伴BO的UCD组。

本研究中,胸部受累CD的CT表现主要分为4类:①肺门、纵隔淋巴结肿大:为胸部CD的主要

表现。不伴BO的UCD组的淋巴结为单发肿大,多为圆形或类圆形,包膜完整,以纵隔淋巴结肿大最为常见,且明显大于不伴BO的MCD组。后者多为纵隔肺门多发淋巴结肿大,平扫时两组CT值类似,但强化后,前者CT值明显高于后者,可能与前者以透明血管型为主、病灶内丰富的毛细血管增生、周边供血滋养动脉较多相关<sup>[15]</sup>,部分病例呈不均匀强化,多表现为低密度灶,病理证实为较多平行的纤维组织及发生玻璃样变性的血管结构,并非缺血坏死<sup>[16]</sup>。McAdams等<sup>[4]</sup>认为病灶内极少发生坏死的原因可能与血供丰富、侧支循环良好及淋巴滤泡组织不易发生坏死的特征相关。而Uzunlar等<sup>[17]</sup>则认为病灶中央低密度区是由血管内皮细胞过度增生使血管闭塞、对比剂不能进入所致。②孤立性肺结节型,本研究中此类型仅见于UCD,且不伴肺门纵隔淋巴结肿大。此类型少见,最近1例报道为Haager等<sup>[18]</sup>于2016年报道的第10例孤立性肺结节型UCD,为透明细胞型。③双肺实质多发病变型,本研究中此类型仅见于MCD,均为浆细胞型,伴肺门纵隔多发淋巴结肿大,文献报道的累及肺实质MCD中,除田欣伦等<sup>[19]</sup>报道的1例为透明血管型外,其余均为浆细胞型,其表现多样,包括小叶间隔增厚及双肺多发斑点、斑片、树芽征、磨玻璃结节或团块影,可伴点状小钙化,两肺弥漫分布或沿肺纹理分布,并可累及斜裂胸膜,符合肺淋巴管的分布特点。Johkoh等<sup>[20]</sup>通过对比CT影像学及病理发现其机制为大量浆细胞在肺实质内浸润。④BO型,伴肺门纵隔淋巴结肿大或其他部位(盆腹腔)淋巴结肿大。因此,与肺实质的受累程度相对应,BO组肺功能受损明显,表现为极重度通气功能障碍,而不伴BO的胸部CD仅表现为肺通气功能正常或轻度限制性通气功能障碍。同样,BO组患者出现低氧血症的比例及程度均明显高于不伴BO的胸

部CD。

治疗上,MCD是一种潜在的恶性淋巴增生性疾病,病变广泛,大多具有侵袭性,手术切除比较困难,且易复发,预后差,不推荐手术切除。治疗包括:①化疗,尚无统一方案,多基于非霍奇金淋巴瘤的治疗经验选择;②免疫调节剂治疗,包括糖皮质激素、干扰素- $\alpha$ 、全反式维甲酸(ATRA)及沙利度胺(具有抑制IL-6表达和抗血管生成的作用)等;③靶向治疗,包括抗IL-6或抗IL-6受体单克隆抗体及利妥昔单抗,抗IL-6单克隆抗体siltuximab于2014年4月23日获美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗HIV及HHV-8阴性的MCD,但目前尚未在中国上市,而利妥昔单抗用于HIV阴性或阳性患者均有完全缓解的报道<sup>[21-22]</sup>;④自体造血干细胞移植、抗HHV-8治疗、高效抗逆转录病毒疗法、硼替佐米等治疗方法在少数患者治疗过程中取得了一定的效果,但仍需进一步研究证实。与MCD不同,UCD预后好,多呈惰性进展,经手术切除或局部放疗多可获得完全缓解和长期生存<sup>[23]</sup>,手术切除后10年无病生存率为95%<sup>[24]</sup>。自1999年Sica等<sup>[25]</sup>首先成功应用胸腔镜切除CD以来,随着胸腔镜技术的进展,目前胸腔镜切除已是胸部UCD的主要治疗方法,我院胸部UCD患者的肿物切除术均在胸腔镜下进行。Bowne等<sup>[26]</sup>报道过1例未手术UCD患者,随访76个月,带瘤存活。因此,UCD患者即使不行手术切除,其预后可能依然良好,但如合并BO,预后明显下降。手术切除肿瘤病灶、免疫调节治疗虽可减轻皮肤黏膜症状,但呼吸系统病变往往难于纠正、持续进展,最终导致呼吸衰竭。甄俊锋等<sup>[27]</sup>总结了23例UCD合并PNP及BO的病例,中位生存时间为36个月。目前CD合并BO尚无特效疗法,大多主张激素治疗,文献报道1例CD合并PNP及BO的患者行肺移植手术,术后随访5个月,未见排异反应和BO复发<sup>[28]</sup>。但肺移植本身即为BO发病原因,合并PNP病史的肺移植患者BO再发的风险是否更高,尚需多的临床观察和研究。对于CD合并间质性肺炎,在CD治疗基础上加用吡非尼酮治疗,间质性肺炎有所吸收,目前尚无其他文献报道。

综上所述,胸部受累CD临床表现不典型,表现多样,易漏诊、误诊,病理学及免疫组化为此病最主要诊断依据。我们将胸部受累CD分为BO组、不伴BO的UCD组及不伴BO的MCD组,其年龄、临床表现、实验室检查、肺功能、影像学表现、病理类型、治疗及预后均有所不同,此分类能促进临床医师对

本病的认识。

#### 参考文献

- [1] Frizzera G. Castleman's disease and related disorders[J]. *Semin Diagn Pathol*, 1988, 5(4):346-364.
- [2] Castleman B, Iverson L, Menezes VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. [J]. *Cancer*, 1956, 9(4):822-830. DOI: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4 < 822::AID-CNCR2820090430>3.0.CO;2-4.
- [3] Munshi N, Mehra M, Van De Velde H, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for castleman disease [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (5): 1252-1260. DOI: 10.3109/10428194.2014.953145.
- [4] McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, et al. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation [J]. *Radiology*, 1998, 209 (1): 221-228. DOI: 10.1148/radiology.209.1.9769835.
- [5] Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: A rare lymphoproliferative disorder [J]. *Eur J Intern Med*, 2007, 18(2):87-89. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.09.019.
- [6] Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature [J]. *Oncologist*, 2011, 16 (9): 1316-1324. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
- [7] Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (6):834-842. DOI: 10.1111/bjh.13378.
- [8] Radzikowska E, Pawlowski J, Chabowski M, et al. Constrictive bronchiolitis obliterans in patient with Castelman's disease [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2005, 63 (4):226-229. DOI: 10.4081/monaldi.2005.624.
- [9] Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149 (6): 1143- 1151. DOI: 10.1111/j.1365- 2133.2003.05659.x.
- [10] Epler GR. Diagnosis and treatment of constrictive bronchiolitis [J]. *F1000 Med Rep*, 2010, 2(1):14-6. DOI: 10.3410/M2-32.
- [11] 董玉君, 王仁贵, 陈喜雪, 等. Castleman病临床及病理类型与合并症关系分析:单中心大宗病例观察[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30 (4):255- 259. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2009.04.011.
- [12] Luo JM, Li S, Huang H, et al. Clinical spectrum of intrathoracic Castleman disease: a retrospective analysis of 48 cases in a single Chinese hospital [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15:34. DOI: 10.1186/s12890-015-0019-x.
- [13] Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus [J]. *Adv Dermatol*, 1997, 12: 77-96; discussion 97.
- [14] Wang L, Bu D, Yang Y, et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9408):525- 531. DOI: 10.1016/S0140- 6736 (04) 15539-6.

- [15] Dispenzieri A. Castleman disease [J]. *Cancer Treat Res*, 2008, 142:293-330. DOI: 10.1007/978-0-387-73744-7\_13.
- [16] 李佩玲, 常妙, 刘婷, 等. 巨淋巴结增生症的多层螺旋CT表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(1):64-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.01.015.
- [17] Uzunlar AK, Ozateş M, Yaldiz M, et al. Castleman's disease in the porta hepatis [J]. *Eur Radiol*, 2000, 10 (12):1913-1915. DOI: 10.1007/s003300000515.
- [18] Haager B, Kayser G, Schmid S, et al. Intrapulmonary Castleman's Disease Pretending to Be a Lung Cancer-Work Up of an Intrapulmonary Tumour [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 22(4):258-260. DOI: 10.5761/atcs.cr.15-00216.
- [19] 田欣伦, 葛莉, 冯瑞娥, 等. 累及肺实质的多中心性巨淋巴结增生的临床及病理特征 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(5):337-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.05.006.
- [20] Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients [J]. *Radiology*, 1998, 209 (2): 477-481. DOI: 10.1148/radiology.209.2.9807577.
- [21] Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3499-3503. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333633.
- [22] Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (9):1641-1647. DOI: 10.1007/s00277-018-3347-0.
- [23] Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease [J]. *Cancer Control*, 2014, 21 (4): 266-278. DOI: 10.1177/107327481402100403.
- [24] 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. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
- [25] Sica GS, Di Lorenzo N, Sileri PP, et al. Thoracoscopic approach to giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 1999, 9(4):282-285.
- [26] Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature [J]. *Cancer*, 1999, 85 (3): 706-717. DOI: 10.1002/(sici) 1097-0142 (19990201) 85:3 <706::aid-encr21>3.0.co;2-7.
- [27] 甄俊锋, 张路, 曹欣欣, 等. 合并副肿瘤天疱疮及闭塞性细支气管炎的单中心型 Castleman 病临床分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39 (4): 492-498. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.04.006.
- [28] Chin AC, Stich D, White FV, et al. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: A rare case of Castleman's disease with respiratory failure requiring lung transplantation [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(12): E22. DOI: 10.1053/jpsu.2001.28877.

(收稿日期:2019-09-19)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释序列表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部