·临床病理讨论·

以发热、肾损伤和淋巴结肿大为主要表现的 Castleman 病 1 例

孔颖颖，陈济超*，兰学立
（航天中心医院呼吸科，北京 100049）

【摘 要】 Castleman 病临床表现不典型，极易漏诊误诊，加深对 Castleman 病临床病理特点的认识，是减少误诊的关键。本文讨论 1 例多中心型 Castleman 病，临床表现主要为发热、肾损伤、淋巴结肿大，入院后经临床－实验室检查－病理相结合，最终依据病理明确诊断。希望通过本病例，提高临床医师对该病的认识及诊断水平。

【关键词】 发热；肾损伤；淋巴结肿大；Castleman 病
【中图分类号】 R551.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.199

One case of Castleman's disease with fever, renal injury and lymphadenectasis as main manifestations

KONG Ying-Ying, CHEN Ji-Chao*, LAN Xue-Li
(Department of Respiratory Diseases, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China)

【Abstract】 Due to untypical manifestations, missed diagnosis and misdiagnosis of Castleman's disease are very common in clinical practice. It is essential to grasp its clinicopathological characteristics to reduce missed diagnosis and misdiagnosis. In this paper, we reported one patient with clinical manifestations of fever, kidney injury and lymphadenectasis. After admission, the patient was finally diagnosed as Castleman's disease with pathological finding, combined with clinical manifestations and laboratory results. We expect that this report will promote the understanding and diagnosis of the disease for clinicians.

【Key words】 fever; renal injury; lymphadenectasis; Castleman's disease

Corresponding author: *CHEN Ji-Chao*, *E-mail*: *chen_htzxyy@sina.com*

1 病例摘要

患者，男性，69 岁，因“间断发热 1 个月，水肿 20 d”入院。入院前 1 个月受凉后开始出现低至中度发热，无明显感染伴随症状，自服退热药后可降至正常，但次日复升，当地医院先后予多种抗生素治疗效果不佳。20 d 前出现双下肢、颜面部水肿，尿少。于北京某医院查血肌酐 357 μmol/L，影像学示颈部、纵膈淋巴结肿大，考虑“淋巴瘤?”，行颈部淋巴结穿刺，病理回报：标本较少肿瘤依据不足。为进一步诊治到航天中心医院呼吸科治疗。40 年前曾患“急性肾炎”，治疗后好转，每年复查尿常规及肾功能无异常。

体格检查 生命体征平稳，右侧颈部可触及约 3 cm×3 cm 的肿大淋巴结，质地较韧，无压痛。颈静脉无怒张，心界不大，各瓣膜区未闻及病理性杂音，双肺（－）。腹平坦，肝脾肋下未触及，双下肢凹陷性水肿。

辅助检查 感染指标：白细胞 11.53×10^9/L，中性粒细胞比例 78%；血红蛋白 119 g/L；血小板 75×10^9/L；C－反应蛋白 11 mg/dl；降钙素原、血培养、血结核感染特异性 T 细胞检测、结核菌素（purified protein derivative，PPD）试验、布氏杆菌凝集试验、肥达氏反应、流行性出血热抗体、G 试验、巨细胞病毒及 EB 病毒检测均未见异常；痰细菌涂片及培养、痰抗酸染色阴性；尿蛋白（＋），24 h 尿蛋白定量 3.88 g（尿量 2000 ml），尿本周蛋白无异常。肝肾功能：尿素氮 25.17 mmol/L，肌酐 271.7 μmol/L，白蛋白 22.2 g/L，甘油三酯 4.7 mmol/L。自身抗体谱均阴性。血液及肿瘤相关检查：癌抗原 125（cancer antigen 125，CA125）66.9 U/ml，铁蛋白 468.16 ng/ml，蛋白电泳 γ－球蛋白 19.5%。颈部 CT：双颈部多发淋巴结，最大者约 4 cm×3 cm。胸部 CT：双侧胸腔积液，纵膈多发淋巴结，心包少量积液。腹部 CT：腹腔积液。骨髓穿刺：骨髓增生Ⅳ级，粒系 56.5%，红系 24%。

诊疗经过 入院后予抗感染、利尿、补充白蛋白等治疗，患者症状无明显好转，仍发热、水肿情况加重。最终围绕继发性肾病综合征病因，行颈部淋巴结活检，病理确诊为 Castleman病。经外科手术切除病变淋巴结，对症治疗肾病综合征后，患者体温降至正常，肾功能逐渐恢复正常。随访至今（14 个月），病情无复发。

收稿日期：2017－07－14；**修回日期**：2017－08－02
通信作者：陈济超，E-mail：chen_htzxyy@sina.com

2 临床病理讨论

孔颖颖经治医师 本病例特点：老年男性，以发热起病，外院抗感染治疗效果不佳，且伴随与感染不平行的蛋白尿、低蛋白血症、多浆膜腔积液及血小板下降；同时存在肾损伤、多发淋巴结肿大。多系统受累是本例患者的一大特点。面对复杂的病情，我们需要寻找临床思维突破口：本例有较多临床线索，但都不是病情主线，如患者有低蛋白血症，也可引起胸水、腹水及心包积液等多浆膜腔积液，显然不能以多浆膜腔积液作为着手点；而发热、肾损伤是最突出的表现，可作为分析切入点。

韩亚蕾主治医师 如果单就发热而言，需考虑如下几方面。(1)感染方面：患者无感染定位症状及体征，多次血培养及痰、尿、便病原学检查，均无阳性结果，影像学检查未发现明确感染部位，感染性因素难以解释患者临床表现。(2)免疫方面：患者老年男性，病程中无皮疹及关节痛等自身免疫病常见症状体征，抗核抗体(antinuclear antibodies，ANA)、可提取核抗原(extracted nuclear antigens，ENA)、抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasm antibodies，ANCA)均为阴性；常见的结缔组织病、血管炎证据不足。(3)肿瘤方面：从流行病学、病程及多系统受累特点看，肿瘤需要重点鉴别。但影像学检查无明确实体肿瘤证据，淋巴结和骨髓穿刺结果尚无淋巴瘤、多发性骨髓瘤及浆细胞病依据，诊断比较困难。我们尝试从另一条临床思路(肾损伤)来分析：本病例发病时有典型的“三高一低”(水肿、大量蛋白尿、高脂血症、低白蛋白血症)，临床诊断明确为肾病综合征。

杨松涛副主任医师 需探讨肾病综合征病因：首先需除外继发性肾病综合征病因，如糖尿病、乙肝、系统性红斑狼疮、肿瘤、系统性淀粉样变性等，才能考虑原发性肾病综合征。该患者无糖尿病病史，可排除糖尿病肾病；乙肝 5 项阴性不符合乙型肝炎病毒相关疾病；无系统性红斑狼疮症状体征，且相关抗体阴性；系统性淀粉样变性可累及全身各个器官，引起急性肾损害，但除非合并感染，发热少见，也较少出现多发淋巴结肿大，且该患者肾脏体积不大，系统性淀粉样变性可能性不大。综上，在继发性因素中肿瘤可能性较大，但多方面检查均未发现实体瘤，此时重点应放在血液系统肿瘤，主要是浆细胞或淋巴系统疾病，如骨髓瘤、淋巴瘤及 Castleman 病。

兰学立副主任医师 同意重点考虑浆细胞或淋巴系统疾病。(1)浆细胞疾病？患者无骨痛，血清蛋白电泳及免疫固定电泳未检出 M 成分，尿本周蛋白阴性，骨髓穿刺检查未检出克隆性增殖的浆细胞，多发性骨髓瘤可除外。(2)淋巴系统疾病？患者发热、淋巴结肿大，淋巴系统疾病可能性最大，如淋巴瘤、Castleman 病及木村病。①淋巴瘤骨髓象大多为非特异性，骨髓活检可提高阳性率；而滑车上、锁骨上和颈部淋巴结的活检阳性率较高，建议行颈部淋巴结活检以明确。②木村病伴发肾损害也不少见，以头颈部皮下和涎腺的肿块以及淋巴结肿大为特征，好发于亚洲裔青、壮年，临床表现为蛋白尿或肾病综合征，常伴血嗜酸性粒细胞增多和 IgE 升高；淋巴结活检病理有特征性的改变。本例为老年患者，无血嗜酸性粒细胞增多和 IgE 升高，暂不考虑。③Castleman 病是一种相对罕见的淋巴细胞增殖性疾病，可累及多个器官系统，临床表现多样，本例患者有全身淋巴结肿大，多器官受累，应考虑到 Castleman 病可能。该病以排他性诊断为主，诊断依靠病理组织活检，针吸往往因所取组织小导致诊断失败，因此需行颈部淋巴结活检病理证实。

病理科医师 右侧颈部淋巴结病理提示 Castleman 病，该病病理学上分为透明血管型、单中心浆细胞型和多中心型。(1)透明血管型主要病变区域缺乏淋巴窦，透明血管滤泡结构明显，滤泡间很多内皮小静脉。(2)单中心浆细胞型主要为淋巴结结构存在，淋巴滤泡反应性增生，可伴有透明血管滤泡。(3)多中心型主要为淋巴结结构存在，淋巴滤泡增生或萎缩退变，滤泡间区浆细胞增多。本例病理特点符合多中心型(图 1)。

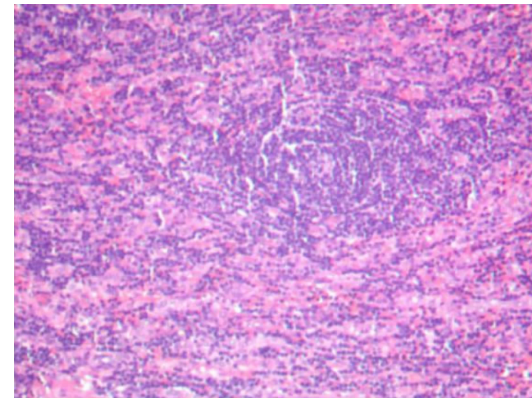

图 1 颈部淋巴结病理结果

Figure 1 Pathological result of cervical lymph nodes (HE ×100)

陈济超主任医师 患者病理提示 Castleman 病，但仍存在如下疑问：(1)病因及常见临床表现；(2)能否解释该患者病情全貌，包括发热、淋巴结肿大、肾损伤；(3)导致上述临床症状的具体机制。经文献复习，该病病因和发病机制尚不清楚，研究多集中于人类疱疹病毒 8 型(human herpes virus type 8，HHV-8)感染、白细胞介素 -6(interleukin-6，IL-6)过度分泌、免疫缺陷或免疫调节异常、细胞因子调节异常等方面[1,2]。常见临床表现如下。(1)累及各部位淋巴结，以纵隔最多见，其次为颈部、腹部、腋窝等。(2)21% ~54% 可合并肾脏损害，与淋巴结内 B 淋巴细胞增生导致免疫球蛋白增多及自身抗体产生、从而引起免疫复合物在肾小球内沉积有关[3]。Castleman病继发肾损害的病理及临床改变复杂多样，缺乏特异性。国内外对其在病理上的报道有明显差异：国外报道以肾淀粉样病变最多，占 21% ~39%[4]，其次为膜增生性肾炎，再次为血栓性微血管病等[5]；国内报道的最常见类型为血栓性微血管病，占 55%。Castleman 病在临床表现上，蛋白尿最常见，占 95%，约 1/3 患者表现为肾病综合征，74% 患者出现血尿，约 60% 表现为急性肾损伤，少数患者需要紧急透析[6]。国内文献多为个案报道，其中最多见的临床表现

为肾病综合征,其次为急性肾功能衰竭[7-9]。(3)Castleman 病可出现全身系统症状,如急性炎症反应、血液系统损害、肺部损害(主要为闭塞性细支气管炎)等。机制可能如下:HHV-8 的产物可刺激淋巴细胞增生,并诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生,VEGF 表达增高可引起血管通透性增加,从而引起浆膜腔积液、全身水肿等表现[10]。IL-6 是一种在免疫过程、造血过程及炎症反应急性期中起多种作用的细胞因子,其过度表达可致发热、贫血、血小板减少、C-反应蛋白升高及血沉增快等[11]。该患者临床表现与既往文献报道相符,结合病理特点,诊断明确。

李晓宇主任医师 本例患者以发热起病,临床上无特异性症状,诊断过程较为曲折。Castleman 病因难以诊断而被列入鉴别诊断考虑之列:肿大淋巴结在第 1 次外院就诊时未能予以足够重视,第 2 次又因为选择穿刺未能诊断,随后病情进一步发展,累及肾脏,合并胸腹水及心包积液,行淋巴结活检后确诊为 Castleman 病。确诊后经手术治疗才使病情得到控制,肿大的淋巴结较前缩小,肾功能恢复正常,血小板减少得到改善。回顾本例患者的诊治经过,有以下体会:Castleman 病发病率较低,临床表现多样,患者可因发热就诊于感染科或呼吸科,因肾损伤就诊于肾内科,或因贫血、血小板少就诊于血液科,专科医师应保持开阔的临床思维,如用一元论无法解释病情,不应忘记系统性疾病。当临床遇到多器官受累,尤其是淋巴结肿大、肾损伤、多浆膜腔积液、自身抗体及炎症介质异常、不规律发热、贫血的患者,鉴别诊断需想到 Castleman 病,尽早行淋巴结活检,以避免漏诊。

【参考文献】

[1] Dupin N, Diss TL, Kellam P, *et al*. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma[J]. Blood, 2000, 95(4): 1406-1412.

[2] Du MQ, Liu H, Diss TC, *et al*. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders[J]. Blood, 2001, 97(7): 2130-2136.

[3] Gakiopoulou H, Korkolopoulou P, Paraskevakou H. Membranoproliferative glomerulonephritis in the setting of multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) complicated by Evan's syndrome[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(6): 552-554. DOI: 10.1136/jcp.2009.071415.

[4] Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, *et al*. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(7): 1475-1478. DOI: 10.1021/ol060570p.

[5] Keven K, Nergizoglu G, Ates K, *et al*. Remission of nephrotic syndrome after removal of localized Castleman's disease[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(6): 1207-1211. DOI: 10.1109/MPAE.2003.1192025.

[6] Karie S, Izzedine H, Beaufils H, *et al*. Lymphadenopathy and proteinuria[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(3): 739-741.

[7] 章正华, 龙志国, 张建鄂. 以肾损害为首发表现的 Castleman 病一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(1): 25. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2005.01.018.
Zhang ZH, Long ZG, Zhag JE. A case report of Castleman's disease with acute renal injury as an initial symptom[J]. Chin J Nephrol, 2005, 21(1): 25. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2005.01.018.

[8] 江蓓, 杨向东, 宋强, 等. 以肾损害为首发表现的 Castleman 病误诊 1 例分析并文献复习[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(25): 5967-5969. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.25.005.
Jiang B, Yang XD, Song Q, *et al*. Castleman's disease with acute renal injury as an initial symptom: a case report and literature review[J]. Chin J Misdiagn, 2007, 7(25): 5967-5969. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.25.005.

[9] 史晓虎, 芦建华, 李文歌, 等. Castleman 病导致亚急性肾小管间质损害 1 例报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(1): 83-88. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.01.024.
Shi XH, Lu JH, Li WG, *et al*. A case of subacute tubulointerstitial nephritis induced by Castleman's disease[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(1): 83-88. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.01.024.

[10] Sugimoto T, Ito J, Takeda N, *et al*. A case of Castleman's disease complicated with nephritic syndrome due to glomerulopathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis[J]. Am J Med Sci, 2008, 335(6): 495-498. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31815171f7e.

[11] 张仪, 李甘地, 刘卫平. Castleman 病的病因和发病机制研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(12): 812-815. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5807.2005.12.015.
Zhang Y, Li GD, Liu WP. Progress of pathogenesis of Castleman's disease[J]. Chin J Pathol, 2005, 34(12): 812-815. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5807.2005.12.015.

(编辑:吕青远)