

• 病例报告 •

Castleman 病伴以肾病综合征为表现的肾淀粉样变性 1 例并文献复习*

曹钦婷¹ 白洁菲¹ 刘辉¹ 冯茹¹

[摘要] 为了探讨 Castleman 病(CD)伴肾病综合征的肾病理特点及肾 AA 型淀粉样变与其他肾病理对 CD 伴肾病综合征预后的影响,回顾性分析 1 例 CD 伴肾病综合征且肾活检为 AA 型淀粉样变患者的临床资料,查阅国内外文献,复习 CD 伴肾病综合征的肾病理分型以及肾淀粉样变分型与血液疾病关系。结果发现 CD 伴肾病综合征患者病理以 AA 型淀粉样变最为常见,多发性骨髓瘤伴肾病综合征肾病理以 AL 型最多见,AA 型淀粉样变较其他肾病理类型预后差。CD 引起肾损害少见且隐匿,有些以大量蛋白尿为首表现,应引起临床医生警惕,AA 型淀粉样变预后差,CD 合并肾损害的患者应尽早完善肾活检明确诊断。

[关键词] Castleman 病;肾病综合征;AA 型淀粉样变;肾活检;低白蛋白血症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.012

[中图分类号] R557 **[文献标志码]** D

Castleman disease with renal amyloidosis presenting as nephrotic syndrome: a case report and literature review

CAO Qinting BAI Jiefei LIU Hui FENG Ru

(Department of Hematopathology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: FENG Ru, E-mail: frbld@sina.com

Abstract To investigate the renal pathological characteristics of Castleman's disease (CD) with nephrotic syndrome and the effect of renal AA amyloidosis and other renal pathology on the prognosis of CD with nephrotic syndrome. It retrospectively analyzed clinical data of a patient who had CD with nephrotic syndrome and whose renal biopsy was determined as AA amyloidosis. By reading domestic and foreign literatures, we reviewed the renal pathological classification of CD with nephrotic syndrome and the relationship between renal amyloidosis and blood diseases. AA amyloidosis was the most common pathology in patients with CD with nephrotic syndrome and AL amyloidosis was the most common renal pathology in patients with multiple myeloma with nephrotic syndrome. Furthermore, the prognosis of AA amyloidosis was worse than that of other renal pathological types. CD induced renal damage is rare and insidious and some firstly manifested as a large amount of proteinuria, which should arouse the vigilance of clinicians. The prognosis of AA amyloidosis is poor. Patients with CD complicated with renal damage should complete renal biopsy as soon as possible to confirm the diagnosis.

Key words Castleman's disease; nephrotic syndrome; AA amyloidosis; renal biopsy; hypoalbuminemia

Castleman 病(CD)即巨大淋巴结病,又称为血管滤泡淋巴结增生,1956 年首次由 Castleman 提出^[1]。临床上分为单中心(UCD)和多中心型 CD (MCD);组织学上分为透明血管型(HV)、浆细胞型(PC)和混合细胞型(MIX),HV 型约占 90%,PC 型约占 10%,混合型少见。UCD 多为透明血管型,表现为单一部位的淋巴结肿大,全身症状不明显,常因肿大淋巴结压迫邻近组织而出现相应症状,

MCD 多为浆细胞型,MCD 患者常伴全身症状,表现为发热、疲劳、肺部受累、体重减轻、脾大,实验室检查可有低白蛋白血症、高血清免疫球蛋白、白细胞介素-6(IL-6)增加^[2-3]。CD 累及肾脏者偶有报道,以 MCD 多见^[4],临床表现为血尿、蛋白尿、肾病综合征,部分患者可进展为终末期肾病,肾病理改变异质性较大,可表现为血栓性微血管病(TMA)、淀粉样变性、膜增生性肾炎(MPGN),少数可表现为新月体性肾炎、微小病变性肾病、膜性肾病、间质性肾炎,以淀粉样变性最为常见^[5-6]。Lane 等^[7]分析 1990—2014 年确诊 AA 型淀粉样

*基金项目:北京市自然科学基金面上项目(No:7222158)

¹北京医院血液科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院(北京,100730)

通信作者:冯茹, E-mail: frbld@sina.com

引用本文:曹钦婷,白洁菲,刘辉,等. Castleman 病伴以肾病综合征为表现的肾淀粉样变性 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(3): 206-209. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.012.

变的患者,AA型淀粉变常累及肾损害,临床表现以蛋白尿为主。由于CD合并肾病综合征者较少见,现报道1例,并讨论肾损害病理与血液病的相关性。

1 病例资料

患者,女,44岁,2019年10月感腹胀不适,以右下腹为著,伴头晕、乏力,行腹部CT提示右上腹肿块影。遂来我院普外科,检验结果如下:血红蛋白(Hb)79 g/L,总蛋白(TP)47 g/L,白蛋白(ALB)18 g/L,肌酐54 μ mol/L,尿蛋白6 g/L,24 h尿蛋白定量15.13 g,CRP 102.2 mg/dL,IgG 1420 mg/dL,胸部CT:左侧锁骨上窝多个小淋巴结,纵隔多发稍大淋巴结;腹部MRI:腹膜后可见多发淋巴结影,部分肿大,大者短径约11 mm;右下腹部盲肠左前下方可见软组织肿块,大小约6.7 cm×4.3 cm×7.3 cm,边界清楚,肿块前方、肠系膜根部及腹膜后主动脉周围多发淋巴结,较大者位于肠系膜根部,短径约12 mm。肿块考虑恶性。

2019年11月5日我院普外科切除肿物,术后病理:淋巴结显著增生,滤泡萎缩,副皮质区及淋巴窦内可见大量浆样细胞,符合CD,浆细胞型。免疫组织化学:CD20(+),CD138(+),MUM-1(+),CD23(+),CD38(+),IgG(+++),CD19(+++),Kappa(+),Lambda(+),人疱疹病毒-8(HHV-8)(-)。

患者术后伤口愈合后,以“Castleman病浆细胞型”收入我院血液科。复查仍有低蛋白血症,大量蛋白尿,炎性指标仍高,血脂增高。检查:ALB 17 g/L,24 h尿蛋白定量6.92 g,CRP 7.7 mg/dL, TG 5.9 mmol/L, TC 6.51 mmol/L, LDL 3.79 mmol/L,肌酐89 μ mol/L,IL-6 4.3 pg/mL(正常范围<5.9 pg/mL),TNF- α 11.8 pg/mL(正常范围<8.1 pg/mL),血游离轻链Kappa 292 mg/dL(正常范围598~1329 mg/dL),血游离轻链Lambda 149 mg/dL(正常范围298~665 mg/dL),Kappa/Lambda 1.96,血、尿蛋白电泳及免疫固定电泳未见M蛋白。患者全身多发淋巴结肿大,炎性指标增高,除腹部肿块外,同时合并贫血、大量蛋白尿,肾功能受损等全身症状,考虑多中心型,因其HHV-8(-),无POEMS及TAFRO相关症状,诊断特发性MCD(iMCD)。于2019年12月9日开始先后行COP方案化疗4个疗程。化疗后复查:Hb 121 g/L,ALB 23 g/L,CRP 0.2 mg/dL,肌酐75 μ mol/L,24 h尿蛋白定量8.28 g,低蛋白血症不缓解,仍有大量蛋白尿,肾脏疗效欠佳,2020年5月行肾脏活检,光镜下见系膜基质增生,部分纤维化,基底膜无明显增厚,肾小管上皮细胞颗粒变性,部分萎缩伴有间质慢性炎细胞浸润和纤维化。免疫组织化学:IgA(-)IgG(-)IgM(-),C3

(-),C4(-),Clq(-),Kappa(-),Lambda(-)。刚果红染色呈橘红,符合肾淀粉样变性。电镜下见肾小球系膜区基质增多,放大可见大量纤维丝状物沉积,脏层上皮细胞足突节段性融合,基底膜不厚,系膜区和基底膜区未见明显电子致密物沉积,肾小管上皮细胞溶酶体增多,系膜区、小动脉壁团块状沉积,AA(+++),明确为AA型淀粉样变。2020年6月起换用BCD方案化疗,6个疗程后Hb 129 g/L,ALB 35 g/L,CRP 0.2 mg/dL,24 h尿蛋白定量5.18 g,CPR、Hb、ALB改善,评估为PR,共行BCD方案9个疗程,BD方案维持治疗满1年。患者症状改善明显,血白蛋白逐渐上升,尿蛋白逐渐下降,最近一次24 h尿蛋白定量2.56 g,ALB 41 g/L,Hb 124 g/L,CRP 1.6 mg/dL,建议患者行司妥昔单抗(抗IL-6抗体)维持治疗,由于经济原因患者拒绝。目前BD方案维持治疗中。

2 讨论

CD发病率低,研究显示10年发病率为每百万人中2.4人^[8]。CD病的发病机制尚不完全清楚,目前认为与IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)的增多以及HHV-8相关^[9-10]。HHV-8可产生病毒源性IL-6(vIL-6),vIL-6与人IL-6具有同源性,可独立于IL-6R激活人IL-6信号通路,vIL-6可促进VEGF表达,VEGF增多进而促进人IL-6增多,形成正反馈^[11]。本例患者属于HHV-8阴性MCD,回顾患者血清IL-6检验结果,多数均正常,偶有IL-6升高,最高值为25.04 pg/mL(2020年8月),提示患者仍然存在炎症风暴。目前认为CD发病与以IL-6升高为主的细胞因子风暴相关^[12-14],多项研究表明阻断IL-6(Siltuximab)或IL-6受体(Tocilizumab)治疗CD有效,已被批准为一线治疗药物^[15-16],但仍有部分iMCD患者IL-6正常,这部分iMCD的发病机制尚不明确,是否存在其他驱动因素引起的炎症风暴有待进一步探索。有研究通过分析CD淋巴结的转录产物,发现UCD、iMCD淋巴结中趋化因子CXCL13的转录产物均增加,该转录因子可促使B细胞归巢至淋巴结,这或许是CD发病机制的重要线索^[17]。

CD伴肾病综合征罕见,大多为病例报道。检索知网、万方、Pubmed数据库,输入关键词“Castleman”“肾病综合征”检索中文文献12篇,英文文献47篇,不计算缺失数据,共分析CD伴肾病综合征并完善肾活检病例32例,其中肾淀粉样变最为常见,共12例,占37%,除1例未明确淀粉样变分型外,均为AA型,其次为MPGN型6例,膜性肾病型5例。CD伴肾病综合征经手术或全身治疗原发病后肾病综合征可缓解,肾病理改变极少数可恢复正常,这种情况出现在MPGN、膜性肾病的肾病理报道中,由此可见CD伴肾病综合征时肾病理有

逆转可能,但淀粉样变时肾脏预后较差^[18-20]。

淀粉样变包括 AA 型淀粉样变、AL 型淀粉样变以及其他少见亚型,AL 型预后较好,AA 型预后较差。AL 型,沉积物为轻链,常有多发性骨髓瘤或浆细胞增生性疾病背景;AA 型,沉积物为血清淀粉样蛋白 A,简称 AA 蛋白,AA 蛋白由血清前体蛋白急性期反应蛋白(SAA)降解而来,由肝细胞合成,IL-1、IL-6 及 TNF 可刺激 SAA 生成^[21]。CD 时,IL-6 增多,导致全身炎症反应,炎症因子刺激肝脏产生 SAA,SAA 沉积组织形成 AA 型淀粉样变,IL-6 抑制剂下调 SAA 水平,可改善 AA 淀粉样变临床症状^[22]。AL 型淀粉样物常沉积于肾小球基膜形成触须样改变,AA 型患者中淀粉样物更常出现在肾小管基底膜及间质中,AA 型淀粉样变比 AL 型肾损害更严重^[23],故 CD 病合并肾损害的病例报道肾活检多以淀粉样变为主,特别是早年的病案报道,由于肾损害更严重,临床表现突出,活检概率更大,随着健康意识的提高,越来越多早期的肾损害病理出现,这与英国一项流行病学研究一致,AA 型淀粉样变的发病率呈下降趋势^[7]。我国的一项队列研究分析 76 例 CD,19 例(25%)出现肾脏受累,其中 11 例进行肾活检,发现 TMA 病变最常见,活检病例中蛋白尿患者 7 例^[24]。法国一项回顾性研究认为肾病理以小血管病变(SVL)最为常见^[4],SVL 病变可进一步发展为 TMA。

治疗上,CD 伴肾病综合征以治疗原发病为主,UCD 选择手术切除;MCD 以全身治疗为主。指南推荐 HHV-8 相关 MCD,主要以抗病毒为主,可用 CD20 单抗为一线治疗,特发性 MCD 以赛妥昔单抗、妥珠单抗为一线治疗,二线治疗可选用 CD20 单抗,环磷酰胺,R-CHOP,R-CVP、ASCT 等^[25-26]。本例多中心型 CD,手术切除肿物明确病理类型,后桥接全身化疗,COP 方案化疗 4 个疗程后,低蛋白血症,尿蛋白、贫血等均未见好转,确诊肾 AA 淀粉样变,换用 BCD 方案后疾病得到控制,各项指标逐渐好转,尿蛋白明显减少但仍未转阴。CD 伴肾病综合征选择 CHOP 方案治疗者,肾病理非淀粉样变者,尿蛋白多在 4~6 个周期转阴,淀粉样变者预后较差,肾功能可快速恶化乃至肾衰竭^[27-29]。同等治疗下,肾病理为 AA 型淀粉样者尿蛋白转阴所需时间比肾病理为膜性肾病者所需时间长^[30]。肾损害是否对 CD 预后有影响,暂无统一意见,我国的一项研究中只有 3 例(16%)进展为终末期肾病,认为肾脏受累不影响生存率^[24]。Zhang 等^[31]认为 eGFR 是 MCD 患者死亡的独立预测因子。亦有人提出低蛋白血症是 MCD 预后较差的危险因素^[32]。

血液系统疾病多伴免疫功能紊乱,引起肾损害不少见,肾损害轻重不一。淀粉样变不仅发生在

CD,多发性骨髓瘤也可引起肾淀粉样变,绝大部分为 AL 型淀粉样变。梅奥诊所分析多发性骨髓瘤伴肾活检患者 190 例,14%的多发性骨髓瘤合并肾病综合征,其中 70%肾病理为 AL 型淀粉样变^[33]。与多发性骨髓瘤不同,CD 病合并肾淀粉样变以 AA 型多见,AL 型罕见,仅 1989 年报道 2 例^[34],表明 CD 与多发性骨髓瘤发生肾淀粉样变机制可能不同。淋巴瘤相关肾损害以小 B 细胞淋巴瘤最多见^[35],临床表现大多为大量蛋白尿和急性肾损伤,最常见的病理类型是 MPGN,与 CD 不同的是,常伴有复合物沉积,认为是 B 细胞异常增生产生自身抗体,引起免疫复合物沉积于肾脏所致。

本文报道 1 例 CD 伴肾病综合征且肾活检为 AA 型淀粉样变患者,查阅 CD 伴肾病综合征相关文献,CD 伴肾病综合征肾活检异质性大,可出现各种各样病理改变,最常见的肾病理为 AA 型淀粉样变,其次为 MPGN、SVL、TMA 也不少见。临床医师在诊疗 CD 时应当积极关注患者尿蛋白、肾功能,有部分 CD 仅仅以蛋白尿为首要表现,遇到持续不缓解的蛋白尿时,应当除外肿瘤,适时活检明确病因。肾病理为淀粉样变者预后较其他病理改变差,治疗周期较长,疗效欠佳,甚至发展至肾衰竭,临床医师在治疗过程中应当规范评估,合理调整治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma [J]. *Cancer*, 1956, 9(4): 822-830.
- [2] Murakami M, Johkoh T, Hayashi S, et al. Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(5): 843-851.
- [3] Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11): 997-1002.
- [4] El Karoui K, Vuiblet V, Dion D, et al. Renal involvement in Castleman disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 599-609.
- [5] 王国保. Castleman 病的肾损害及其治疗 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1998, (4): 58-61.
- [6] Yuan XG, Hu W, Chen FF, et al. Renal complications of Castleman's disease: report of two cases and analysis of 75 cases [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(6): 921-926.
- [7] Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre [J]. *Amyloid*, 2017, 24(3): 162-166.
- [8] Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with

- multicentric Castleman disease; results from two US treatment centres[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(1): 39-48.
- [9] Stone K, Woods E, Szmania SM, et al. Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman Disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54610.
- [10] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics[J]. *Oncologist*, 2011, 16(4): 497-511.
- [11] Sullivan R, Dezube BJ, Koon HB. Signal transduction targets in Kaposi's sarcoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18(5): 456-462.
- [12] Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease; a systematic literature review[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): e163-175.
- [13] Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, et al. Brief report; alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(9): 602-605.
- [14] Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease[J]. *Blood*, 1989, 74(4): 1360-1367.
- [15] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 966-974.
- [16] Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2627-2632.
- [17] Horna P, King RL, Jevremovic D, et al. The lymph node transcriptome of unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Haematologica*, 2022, 108(1): 207-218.
- [18] Ruggieri G, Barsotti P, Coppola G, et al. Membranous nephropathy associated with giant lymph node hyperplasia. A case report with histological and ultrastructural studies[J]. *Am J Nephrol*, 1990, 10(4): 323-328.
- [19] Said R, Tarawneh M. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. Case report and review of the literature[J]. *Am J Nephrol*, 1992, 12(6): 466-470.
- [20] Keven K, Nergizoglu G, Ateş K, et al. Remission of nephrotic syndrome after removal of localized Castleman's disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(6): 1207-1211.
- [21] Yamada T. Serum amyloid A(SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness[J]. *Clin Chem Lab Med*, 1999, 37(4): 381-388.
- [22] Okuda Y. AA amyloidosis-Benefits and prospects of IL-6 inhibitors[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 268-274.
- [23] 覃乔静,常凯利,赵仲华,等. 56例肾淀粉样变性的病理分型及临床分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(2): 188-194.
- [24] Xu D, Lv J, Dong Y, et al. Renal involvement in a large cohort of Chinese patients with Castleman disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(Suppl 3): iii119-125.
- [25] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1353-1364.
- [26] 郭美玉,董玉君. Castleman病研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(7): 534-538.
- [27] 李永新,尹青松,魏旭东. 多中心透明血管型 Castleman病合并肾病综合征一例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21(7): 437-438.
- [28] 刘晶,张颖,杨超娜,等. Castleman病继发肾损害四例报告及文献分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(8): 621-624.
- [29] Wang L, Chen H, Shi J, et al. Castleman disease mimicking systemic lupus erythematosus: A case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(38): e12291.
- [30] Furutera N, Fukunaga N, Okita J, et al. Two cases of idiopathic multicentric Castleman disease with nephrotic syndrome treated with tocilizumab[J]. *CEN Case Rep*, 2021, 10(1): 35-41.
- [31] Zhang L, Li Z, Cao X, et al. Clinical spectrum and survival analysis of 145 cases of HIV-negative Castleman's disease: renal function is an important prognostic factor[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23831.
- [32] Zhang X, Rao H, Xu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease; A multicenter study of 185 Chinese patients[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1): 199-206.
- [33] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 786-794.
- [34] West KP, Morgan DR, Lauder I. Angiofollicular lymph node hyperplasia with amyloidosis[J]. *Postgrad Med J*, 1989, 65(760): 108-111.
- [35] 李世军,陈惠萍,陈樱花,等. 非霍奇金淋巴瘤相关肾脏损害[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(6): 526-534.

(收稿日期:2022-04-07)