

• 病例讨论 •

多学科联合诊疗 1 例特发性多中心 Castleman 病

尹艳雪¹ 张璐¹ 刘芳¹ 郭涛¹

[摘要] 本文介绍了 1 例特发性多中心 Castleman 病(iMCD)患者经多学科联合诊疗(MDT)讨论,最终明确诊断,并得到合适治疗的过程。患者以多浆膜腔积液起病,诊治过程中发现患者全身淋巴结肿大,同时合并血液系统、肾脏、内分泌多系统损害,于外院行胸腹水检查未发现病原学及肿瘤相关证据,自身免疫性疾病相关指标异常但未达相关免疫性疾病分类标准,淋巴结穿刺仅提示反应性淋巴结增生,明确诊断前,整个诊疗过程长达 2 个月。最终患者经我院 MDT 讨论,完善淋巴结活检,结合病理科和多个临床学科专家意见,诊断为 iMCD,随后得到恰当治疗方案,情况好转。该患者的诊治过程体现了 MDT 在罕见病 iMCD 明确诊断的过程中发挥着重要作用,同时有助于患者及时得到精准有效的治疗,显著改善患者的结局。

[关键词] Castleman 病;淋巴结肿大;司妥昔单抗;多学科联合诊疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.009

[中图分类号] R551.2 **[文献标志码]** D

Multi-disciplinary diagnosis and treatment for a case of idiopathic multicentric Castelman disease

YIN Yanxue ZHANG Lu LIU Fang GUO Tao

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: GUO Tao, E-mail: guotao1968@163.com

Abstract This article introduces the process of a case with idiopathic multicentric Castleman disease(iMCD) ultimately diagnosed and appropriately treated after multi-disciplinary team(MDT) discussion. The patient presented with multiple serous cavity effusions onset and was found to have generalized lymphadenopathy accompanied by multisystem damage including the blood, kidneys, and endocrine system. Examinations of the pleural and abdominal fluids at other hospitals did not reveal any etiological or tumor-related evidence. Indicators of autoimmune diseases were abnormal but did not meet the classification criteria for related autoimmune diseases. Lymph node puncture biopsy only suggested reactive hyperplasia. The entire diagnostic and treatment process took as long as 2 months before a confirmed diagnosis. Ultimately, the patient underwent an excisional lymph node biopsy and was diagnosed with iMCD through our hospital's MDT discussion with experts from pathology and multiple clinical departments. Subsequently, the patient received an appropriate treatment plan and got condition improved. The diagnosis and treatment process of this case demonstrates that MDT plays an important role in the differential diagnosis of the rare disease iMCD and it can also help patients by receiving timely, precise, and effective treatment, thus significantly improving their outcomes.

Key words Castleman disease; lymphadenopathy; Siltuximab; multi-disciplinary team

1 病例资料

1.1 现病史和既往史

患者,男,56 岁。主诉“乏力、纳差伴腹部胀痛 1 周”于荆州市某医院就诊,查白细胞计数(WBC) $10.79 \times 10^9/L$, NE $6.72 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 101 g/L, 血小板计数(PLT) $74 \times 10^9/L$, 白蛋白 22.8 g/L, CT 增强提示:双侧胸腔积液并双肺膨胀不全,心包少许积液,腹腔及盆腔积液,肝硬化可能。

考虑肝硬化腹水,给予抗感染、白蛋白、利尿,未见好转,于 2024 年 3 月 3 日就诊并以“多浆膜腔积液”入住武汉某医院感染科。

既往史:高血压,控制可。

1.2 入院体检

ECOG:1 分,双肺呼吸音减低,腹部移动性浊音阳性,双下肢轻度凹陷性水肿。余未见异常。

1.3 实验室检查

血常规:WBC $11.97 \times 10^9/L$, Hb 99 g/L, PLT $55 \times 10^9/L$, NE $9.3 \times 10^9/L$, L $1.49 \times 10^9/L$, 网织红细胞: $0.086 \times 10^{12}/L$; 生化:白蛋白 26.2 g/L, 球蛋白

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:郭涛, E-mail: guotao1968@163.com

27.5 g/L, 肌酐 116 μ mol/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 133 U/L, 总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶正常; 大便正常; 尿常规尿蛋白: $\pm$; ESR: 43 mm/L; 降钙素原: 2.3 ng/mL $\uparrow$; C 反应蛋白 (CRP): 177.9 mg/L $\uparrow$; 乙丙艾梅: HbsAb(+), HbeAb(+); CMV/EBV DNA(-); 痰涂片及培养(-); G+GM、肿瘤标志物(-); 24 h 尿微量总蛋白 355.2 mg/24 h $\uparrow$; 抗磷脂抗体: 抗心磷脂抗体 IgG 28.6 CU $\uparrow$, 抗核抗体: ANA 1:100, 抗 RNP-A 抗体 1.4 AI $\uparrow$; Coombs 试验: $\pm$; ANCA+ 抗 GBM、类风湿四项、甲状腺相关抗体、狼疮抗凝物、血电泳未见异常; 铁蛋白 620.8 μ g/L; 细胞因子: IL-6 11.46 pg/mL, IL-2R 1 585 U/mL, TNF- α 18.5 pg/mL。

胸腹水相关检查: ①胸水细胞学: 未见肿瘤细胞; ②胸水常规: 黄色微混, 李凡他试验(+), 中性粒细胞 20%, 淋巴细胞 30%, 巨噬细胞 50%, 乳糜试验(-); ③胸水生化: 白蛋白 18.5 g/L, LDH 51 U/L, ADA 6 U/L; ④胸水涂片及培养(-); ⑤ T-SPOT(-)。腹水检查同胸水。

1.4 辅助检查

心脏超声: 正常。腹部+盆腔 CT 增强: 肝实质强化稍欠均匀; 腹腔积液, 腹膜增厚, 肠系膜、骶前筋膜水肿增厚; 双侧腹股沟淋巴结稍大。PET-CT: ①双侧颈部、双侧锁骨上、双侧腋窝、纵隔、双肺门、心膈角、腹膜后、双侧盆壁淋巴结增多、增大, 部分代谢增高 (左侧腋窝较大两枚约 13 mm $\times$ 12 mm, SUV_{max} 5.7; 22 mm $\times$ 14 mm, SUV_{max} 4.9)。②骨髓、脾脏代谢稍高。

2 诊疗经过

2.1 武汉某医院感染科诊治

入院后检查不支持肝硬化, 给予抗感染 (比阿培南、莫西沙星), 给予腹腔及胸腔穿刺置管引流、补充白蛋白、护肝、利尿对症治疗, 患者多浆膜腔积液、淋巴结肿大改善不明显, 2024 年 3 月 20 日开始诊断性抗结核治疗, 同时行全院多学科联合诊疗 (MDT)。

2.2 武汉某医院 MDT

2024 年 3 月 26 日邀请核医学科、风湿免疫科、肾内科、血液内科 MDT 讨论, 建议进行淋巴结穿刺活检, 同时行骨髓穿刺活检免疫分型、免疫组织化学染色, 胸腹水送检免疫分型, 目前可继续诊断性抗结核治疗, 同时等待结果。补充检查: 淋巴结穿刺活检提示: 淋巴结反应性病变伴浆细胞浸润; 骨髓免疫分型未见异常; 骨髓活检: 骨髓增生重度减低; 胸腹水免疫分型未见异常。患者胸腹水未见好转, 于 2024 年 4 月 7 日停诊断性抗结核治疗, 建议再次行骨髓穿刺及骨髓活检, 淋巴结切除活检, 患者为求进一步诊疗来我院就诊。

2.3 我院 MDT 讨论

2.3.1 核医学 该患者 PET-CT 特点表现为全身

淋巴结肿大, 部分高摄取 (SUV_{max} 5.6), 除淋巴结外无其他病灶。该患者的 PET-CT 表现不能排除淋巴瘤存在, 但在某些良性病变, 包括感染和非感染性炎症以及部分增殖性疾病 (如结节病、Castleman 病) 中, 我们也能观察到病变处对 18F-FDG 的高摄取。从淋巴结形态看, 淋巴结门结构完整, 淋巴结周围伴渗出表现, 更倾向于炎症导致的淋巴结改变。但还需要通过病理活检来获取直接证据, 以便进行全面的诊断评估。

2.3.2 风湿免疫科 患者表现为多浆膜腔积液、尿液可见微量白蛋白、两系减少下降、免疫学指标部分异常。结合多脏器受累表现, 同时有免疫学异常, 需考虑是否有结缔组织病的存在。ANA 的存在是系统性红斑狼疮 (SLE) 的基本标志, 从临床表现和指标来看, 患者并不能达到 SLE 的分类。高龄、炎症状态、感染、淋巴组织系统疾病 (如淋巴瘤、Castleman 病) 均会出现 ANA 非特异性增高, 需鉴别。另外 IgG4-RD 常常累及淋巴结, 同时常伴有泪腺、唾液腺和胰腺累及, 但 CRP 往往正常, 建议完善 IgG4, 最终还需病理来确诊。

2.3.3 呼吸与危重症医学 患者为中年男性, 因胸腹水入院, 无发热。患者检查暂不支持恶性胸水, 目前我国结核性胸膜炎仍然为胸腔积液的主要原因。典型结核性胸水可见蛋白增加, 细胞以淋巴细胞增高为主, ADA > 40 U/L, 结核 T-SPOT 也可阳性, 虽然我们倾向于将部分找不到证据的胸腔积液最终归因于结核, 但该患者 ADA 和 T-SPOT 阴性, 对结核的排除效能较高, 且患者已接受诊断性抗结核治疗近 3 周无好转, 几乎可以排除结核。对于该患者而言如此详尽的检查仍未明确原因, 需考虑到结节病、Castleman 病这些罕见少见病, 患者目前合并淋巴结增大, 可行淋巴结活检明确诊断。如淋巴仍无法明确诊断, 可考虑胸腔镜下胸膜活检。

2.3.4 血液科 患者全身淋巴结肿大, 血常规下降伴胸腹水, PET-CT 提示部分淋巴结代谢增高, 无其他脏器累及, 血液科疾病首要考虑恶性淋巴瘤。恶性淋巴瘤累及胸膜及腹膜可出现大量胸腹水, 胸腹水中免疫分型往往可发现表现异常单克隆淋巴细胞, 而且淋巴结穿刺活检也能发现恶性淋巴瘤的证据。但是霍奇金淋巴瘤、血管免疫母细胞型 T 细胞淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的病灶往往肿瘤细胞散在分布于大量的炎症背景细胞中, 因此可能出现穿刺活检无法诊断的情况, 因此该患者仍需进一步行完整淋巴结活检。另外建议再次行骨髓穿刺送免疫分型及组织化学染色, 寻找血常规下降原因。部分淋巴结良性病变也可出现全身淋巴结肿大伴代谢增高, 包括 Castleman 病、皮病性淋巴结炎、系统性结节病、朗格汉斯组织细胞增生症等, 但是最终病理仍然是诊断的“金标准”。

2.3.5 病理科 该患者淋巴结表现为窦索结构大部分消失,淋巴滤泡增生,生发中心萎缩,个别淋巴滤泡见血管穿透生发中心现象。淋巴滤泡间区高内皮血管增生,部分血管玻璃样变,局部区域内浆细胞弥漫增生,其中 IgG4 约 30 个/HPF, IgG4(+)/IgG(+)约 15%,诊断 IgG4-RD 的组织病理学 IgG4(+)浆细胞>10 个/HPF,且 IgG4(+)/IgG(+)比率>40%,该患者不支持 IgG4-RD,其病理表现符合 Castleman 病(CD)的病理改变。该患者的病理排除了淋巴瘤、浆细胞肿瘤等肿瘤性病变,但部分感染性疾病、自身免疫病均会伴发“CD 样”病理改变,因此患者的最终诊断需结合患者临床资料来确定。

2.4 治疗情况

多个临床科室专家讨论后,补充检查: IgG4 2.15 g/L,骨髓未见异常,与患者沟通取完整淋巴结切除活检,经病理专家诊断为 Castleman 病(混合型)可能性大,综合多个科室讨论意见,该患者排除感染、肿瘤、自身免疫性疾病,最终诊断为特发性多中心 Castleman 病(iMCD),给予特比澳和地塞米松提升血小板,一周后血小板升至 $75 \times 10^9/L$,开始司妥昔单抗 11 mg/kg,每 3 周治疗 1 次,1 个月内激素减停。3 个月后评估生化疗效达部分缓解,目前患者持续给予司妥昔单抗定期注射。

3 讨论

本例 MDT 是 1 例 iMCD。患者以多浆膜腔积液起病,伴全身淋巴结肿大,同时合并多系统损害及全身高炎症反应状态。外院相关检查未发现病原学及肿瘤相关证据,仅血清免疫学指标轻度异常,淋巴结穿刺仅提示反应性淋巴结增生,遂行完整淋巴结活检送病理,同时结合 MDT 讨论排除其他疾病,患者符合 Castleman 病诊断标准,最终诊断 iMCD。

Castleman 病是一种淋巴结过度增生、炎症反应相关的罕见的非克隆性淋巴增殖性疾病。iMCD 作为其中的一种亚型,是一种罕见且危及生命的疾病,其特征是多部位淋巴结肿大以及高炎症状态导致的多器官功能损害。iMCD 的病理机制并不明确,但近期有研究表明大部分涉及 IL-6 和血管内皮生长因子促进的细胞因子风暴^[1-2]。iMCD 缺乏特异性生物标志物,而且和多种疾病具有类似的炎症风暴的病理过程,临床表现重叠,因此患者明确诊断前往往就诊于多个科室^[3]。对于该患者来讲,最困难的是明确诊断。患者整个诊治经历极其坎坷,历时近 2 个月,最终通过完整的淋巴结切除行病理检查观察到组织病理学特点符合“CD 样”改变,经 MDT 团队讨论才得以明确诊断,使患者得到及时恰当的治疗。对于 iMCD,目前即使已建立诊断标准^[4],但明确诊断仍极具挑战。组织病理学对诊断 iMCD 极为重要,因此往往需要临床医生和

病理专家的积极合作,工作中尽量取完整的淋巴结送病理检查,而病理结果本身也不足以作出 iMCD 的诊断,感染(病毒、TB 等)、风湿免疫病(SLE、RA、成人 Still 病等)、恶性肿瘤(淋巴瘤、POEMS 综合征等)均和 iMCD 淋巴结的组织病理学改变相似^[5-6],需与多学科医生讨论鉴别。

患者一旦满足 iMCD 诊断标准,下一步需评估疾病严重程度,根据疾病严重程度分层选择不同的治疗策略。分层标准参考国际 Castleman 病协作组(CDND)的分层标准,符合 2 条及以上为重型 iMCD:①美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≥ 2 分;②eGFR<30 mL/min;③重度水肿和(或)腹水、胸水、心包积液;④Hb ≤ 80 g/L;⑤肺部受累或伴气促的间质性肺炎^[7]。该患者仅符合第③条标准,为非重型 iMCD,根据指南,可选择司妥昔单抗、托珠单抗、利妥昔单抗联合或者不联合激素的治疗方案,其中司妥昔单抗是迄今为止唯一一个经过 RCT 验证的药物,在 II 期临床试验中持续 ORR 达 34%,在一项真实世界研究的中 ORR 达 64.7%^[8],且疗效与 IL-6 水平无关,对 IL-6 不高的患者仍然可选择司妥昔单抗^[9-10]。该患者我们拟选择司妥昔单抗 11 mg/kg 每 3 周 1 次,联合激素进行治疗,治疗过程顺利,无不良反应,患者好转出院,院外继续激素尽快减停。对于重型 iMCD 患者,一线推荐仍然是司妥昔单抗联合激素,但是司妥昔单抗为每周给药,激素为冲击剂量(如甲泼尼龙 500 mg),每日评估疗效,一周后如无效立即换化疗。iMCD 中有一种特殊的亚型 iMCD-TAFRO,大部分 iMCD-TAFRO 表现为重型 iMCD,预后不佳,诊断中应注意鉴别,但一线治疗上仍推荐根据危险分层进行治疗^[11]。对于复发/难治 iMCD(R/R iMCD),尚无标准治疗,一项前瞻性研究表明硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松治疗 R/R iMCD 有效,ORR 达 62.5%^[12]。

总体而言,本例患者通过 MDT 合作,对引起淋巴结“CD 样”病理改变的疾病进行鉴别,成功诊断 iMCD,给予患者及时且恰当的救治,改善了患者预后。该例患者以多浆膜腔积液起病,伴淋巴结肿大、炎症指标增高和多系统损害,但无特异性指标提示患者的诊断,因此患者诊断极为困难,院外也及时进行了 MDT,也并没能明确患者的诊断。对于出现淋巴结肿大、B 症状以及伴全身多器官/系统功能障碍的患者,鉴别诊断中应包括 iMCD,同时完整淋巴结切除活检明确组织病理学特征。感染、风湿免疫病、肿瘤均可引起淋巴结病“CD 样”改变,诊断 iMCD 需注意 MDT 讨论鉴别。对于 iMCD,重型和非重型预后显著不同,因此要根据危险分层选择不同的治疗策略,但一线治疗均推荐司妥昔单抗为基础的方案,该病例为非重型,选择了司妥昔单抗联合激素的方案,及时控制了患者病

情,改善了患者预后。该病例证实了司妥昔单抗在临床实际应用中的有效性及安全性。但在诊治 iMCD 过程中需注意识别重型 iMCD,该类患者预后差,且司妥昔单抗可能疗效不佳,需密切评估,必要时尽快更换治疗方案。但对 R/R iMCD,目前仍无标准二线方案,值得我们进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chan JY, Loh JW, Lim JQ, et al. Single-cell landscape of idiopathic multicentric Castleman disease in identical twins[J]. *Blood*, 2024, 143(18):1837-1844.
- [2] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1353-1364.
- [3] Haap M, Wiefels J, Horger M, et al. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease-The subtype decides[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3):225-234.
- [4] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2017, 129(12):1646-1657.
- [5] González García A, Fernández-Martin J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2023, 62(4):1426-1435.
- [6] Pelliccia S, Rogges E, Cardoni A, et al. The application of a multidisciplinary approach in the diagnosis of Castleman disease and Castleman-like lymphadenopathies; A 20-year retrospective analysis of clinical and pathological features[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(2):534-547.
- [7] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2018, 132(20):2115-2124.
- [8] Min GJ, Jeon YW, Park SS, et al. The clinical, laboratory, and radiologic improvement due to siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman's disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(2):424-432.
- [9] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4294-4304.
- [10] 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.
- [11] Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(2):220-226.
- [12] Zhang L, Zhang MY, Cao XX, et al. A prospective, multicenter study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory iMCD[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(3):618-626.
- (收稿日期:2024-11-27)
- (上接第 33 页)
- [11] Zhao H, Zhang MY, Shen KN, et al. A phase 2 prospective study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed iMCD[J]. *Blood*, 2023, 141(21):2654-2657.
- [12] Yin X, Liu Y, Zhong C, et al. Rituximab-bortezomib-dexamethasone induce high response rates in iMCD in clinical practice[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(5):803-806.
- [13] Zhang L, Gao YH, Li SY, et al. A prospective study of zanubrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Int J Hematol*, 2024, 119(6):631-637.
- [14] Gao YH, Duan MH, Li J, et al. Successful treatment of relapsed idiopathic multicentric Castleman disease-idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with orelabrutinib monotherapy; A case report[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(3):1208-1211.
- [15] Gao YH, Li SY, Dang Y, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease: A single-centre, retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2024.
- [16] Shi Y, Li J, Zhang L. Daratumumab for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(11):2529-2531.
- [17] Lust H, Gong S, Remiker A, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO clinical subtype responsive to IL-6/JAK inhibition; A pediatric case series [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(10):e29261.
- [18] Gao YH, Duan MH, Li J, et al. Ruxolitinib for the Treatment of Refractory Idiopathic Multicentric Castleman Disease: A Case Report[J]. *Turk J Haematol*, 2024, 41(1):61-63.
- [19] Zhang L, Dong YJ, Gong XM, et al. A prospective trial of a novel recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody injection (VDJ001) in idiopathic multicentric Castleman disease: the preliminary results[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3):e415148a.
- (收稿日期:2024-10-21)