

颈部 Castleman 病 5 例临床分析

张峰煜,黄东海

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉科重大疾病研究湖南省重点实验室,湖南 长沙 410008)

摘 要: **目的** 探讨颈部 Castleman 病的临床及病理学特点,并总结其临床症状、分型、诊疗经验及预后情况。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月~2017 年 11 月收治的 5 例颈部 Castleman 病的临床资料,并复习相关文献。**结果** 5 例颈部 Castleman 病均以颈部单发或多发无痛性肿物起病,临床症状较轻,临床分型分别为局灶型(uni-centric CD, UCD)和透明血管型(hyaline vascular type, HV),治疗上均手术切除肿物,随访 9~87 个月,1 例复发。**结论** 头颈部 Castleman 病需通过病理学检查及免疫组化分析确诊。临床分型以局灶型(UCD)为主,以手术方式切除肿物可有效治疗,若出现复发可辅以药物治疗。预后方面 UCD 型患者治愈率高。

关 键 词:颈部; Castleman 病; 诊断; 治疗
中图分类号:R739.91

Clinical analysis of 5 patients with Castleman disease in neck

ZHANG Feng-yu, HUANG Dong-hai

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Key Laboratory of Otolaryngology Major Disease Research of Hunan Province, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and pathological features and to summarize the clinical symptoms, classification, therapeutic experiences and prognosis for Castleman disease in neck. **Methods** Clinical data of five patients suffering from Castleman disease in neck undergoing treatment in our department between Jan. 2011 and Nov. 2017 were analyzed retrospectively with literature review. **Results** All the 5 patients were characterized by single or multiple painless cervical masses with mild clinical symptoms. They were categorized as unicentric Castleman disease (UCD) clinically and hyaline-vascular type pathologically. Complete surgical resection of the mass was performed in all the patients. Postoperative follow-up for 9 to 87 months revealed recurrence in one. **Conclusion** The diagnosis of Castleman disease in neck depends upon the pathological examination and immunohistochemistry. UCD is the main type in the clinical classification. Surgical resection is effective, and proper medical therapy should be applied to those with postoperative recurrence. The patients with UCD generally have good prognosis.

Key words: Neck; Castleman disease; Diagnosis; Therapy

Castleman 病(Castleman diease, CD)又称为巨大淋巴结增生症或血管淋巴滤泡增生症。是一种相对少见且原因不明的淋巴结反应性增生病。CD 病可发生于全身任何部位淋巴结,以纵隔内发生病变最常见,而颈部相对少见。此疾病易漏诊和误诊。本文将中南大学湘雅医院近年来收治的发生于颈部的 CD 病例进行集中回顾分析和总结,以期提高对颈部 CD 病的诊治水平、减少漏诊和误诊率。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 1 月~2017 年 11 月中南大学湘雅医院收治的颈部 Castleman 病患者 5 例,其中男 3 例,女 2 例;年龄 40~66 岁,中位年龄 42 岁。病史 15 d 至 10 年,中位数为 1 年。所有患者的临床表现均为无意中发现的颈部无痛性肿物,无发热、乏力、盗汗、体重减轻等其他不适。其中肿物位于颈部 3 例、颌下 2 例。按侧别分类:左侧 2 例,右侧 2 例,双侧 1 例。患者具体临床资料见(表 1)。

基金项目:国家自然科学基金(81472696,81602389,81772903)。
作者简介:张峰煜,男,在读硕士研究生
通信作者:黄东海,Email:huang3301@126.com

1.2 术前影像学检查

5 例患者中除病例 3 外的 4 例均行颈部 CT 检查,均回报为团块状等密度灶软组织肿块,边界清晰,形态规则;平扫时 CT 值为 56~58 HU,增强后 CT 值为 124~127 HU。病例 1、2、3 行 MRI 检查分别回报椭圆形长 T1 长 T2 信号或等 T1 长 T2 信号病灶,增强后肿块可明显强化。5 例患者均行颈部肿块 B 超,回报示特点为低回声粗光点的皮下软组织内实质性结节。见图 1。

1.3 治疗方法

所有患者在全麻下行颈部肿物切除手术,其中病例 1、2、3 都选用了颈部肿块上的横切口,沿皮纹横行切开皮肤、皮下组织及颈阔肌后向上下作颈阔肌皮瓣,暴露胸锁乳突肌后分离其前或后缘以暴露颈鞘并摘除肿物。病例 4、5 则选用下颌骨内侧弧形切口,掀开局部皮瓣,逐层切开皮下组织及颈阔肌,暴露颌下肿物及周围淋巴结后摘除病灶。所有病例术中见肿物包膜完整,切面呈淡黄色。术后行石蜡切片病理检查,其中 3 例加行免疫组化检查。结果均回报为 Castleman 病。

1.4 随访

通过电话及门诊方式进行治疗后随访,截至随访时间为 2018 年 4 月,随访率 100%。随访 9~87 个月,其中复发 1 例;患者均存活。所有患者继续定期随访中。

2 结果

按 Frizzera 进行临床分型^[1],5 例患者均为局灶型 Castleman 病,根据病理分型 5 例患者均为透明血管型(HV)。术后病例 2、4、5 的病理切片均在我院病

理科加行了免疫组化检查,CD20、CD21 及 CD3 指标均回报为阳性;病例 2、5 的 Bcl-2 为阳性,病例 4 则为阴性;病例 2、4 均报告 Ki-67 阳性。具体结果见表 2,病理学典型图片见图 2。

3 讨论

Castleman 病是一种较少见且病因尚不完全明确的血管淋巴滤泡增生性疾病。此病较为罕见,临床表现以淋巴结肿大为主,部分患者还可出现全身症状及多器官功能损害。它于 1954 年由 Castleman 首次报道,并于两年后正式命名为 Castleman 病(Castleman disease,CD)^[2]。

CD 病可发生于全身的任何淋巴结。Talat 等^[3]曾对 404 例 CD 病患者进行了回顾性统计,发现其中约 30% 患者病变位于胸腔内纵膈淋巴结,此为最常见发病部位;其次多见于腹部(20%)、颈部(17%)、腋窝(5%)、腹股沟(3%)、骨盆(2%)等处;但少见累及淋巴结之外组织^[4]。此病可发生于任何年龄,但总体以 35~55 岁为好发年龄^[5]。性别方面,男女发病率无明显差异。

在 1988 年,由 Frizzera 等^[1]根据患者的临床表现及淋巴结受累情况又将 CD 病分为局灶型(unicentric CD,UCD)和多中心型(multicentric CD,MCD)。局灶型的标准是患者为单一部位的淋巴结肿大,其中以纵膈及颈部淋巴结发病为最多见,患者一般无全身症状。其中以颈部肿物起病的患者一般都属于局灶型,与本文收集病例相符。多中心型则表现为周围多处的淋巴结肿大及外周淋巴结受累,常伴有如发热、体重减轻、肝脾肿大、贫血和血沉增快等非特异性表现以及全身多系统受累症状。

表 1 患者一般临床资料

编号	性别	年龄(岁)	病史	侧别	部位	大小(mm ²)	治疗方法
病例 1	女	66	15 d	左侧	颈部	单发 32×38	手术治疗
病例 2	女	40	10 年	右侧	颈部	单发 31×19	手术治疗
病例 3	男	41	5 月	左侧	颈部	单发 41×23	手术治疗
病例 4	男	79	2 年	双侧	颌下	多发 最大者 25×25	手术治疗+化疗
病例 5	男	42	1 年	右侧	颌下	单发 30×30	手术治疗

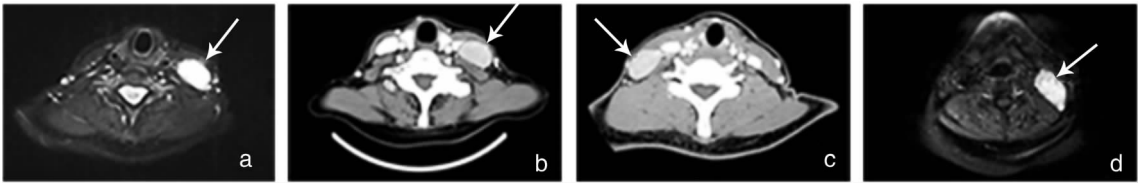


图 1 患者颈部肿物影像学 a:病例 1 MRI T2 增强;b:病例 1CT 增强;c:病例 2CT 增强;d:病例 3 MRI T1 增强(箭头所示)

表 2 3 例患者免疫组化结果

编号	CD20	CD21	CD3	Bcl-2	Ki-67	CD35	CD79a
病例 2	+	+	+	+	+	-	-
病例 4	+	+	+	-	+	-	-
病例 5	+	+	+	+	-	+	+

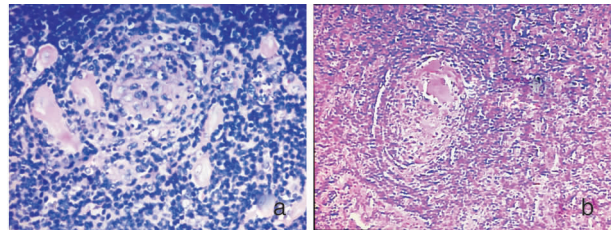


图 2 术后病理学检查 a: 病例 1 患者标本可见明显滤泡生发中心萎缩,血管玻变增生 (HE ×200); b: 病例 3 患者标本可见明显多层环形排列的淋巴细胞,形成“洋葱皮”样结构 (HE ×200)

3.1 病因分析

Castleman 病的病因至今尚不完全明确,目前认为的主要原因:①感染后的炎症,特别是病毒所导致的感染。现有研究已基本明确人类疱疹病毒 8 (HHV-8) 及人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的感染与多中 MCD 之间相关^[6];即当患者的外周血中 HHV-8 病毒负荷量高时,患者通常会出现明显的临床症状加重。但目前暂时还没有研究证实病毒感染与 UCD 的相关性;②细胞因子的水平异常;特别是白细胞介素 6 (IL-6) 水平异常^[7]。另有文献也指出表皮生长因子 (EGFR) 与 VEGF 的升高也可能同 CD 病的发生进展有关^[8-9];③与滤泡树突状受体 (FDC) 功能异常有关^[10]。对于本文着重讨论的颈部 CD 病,暂没有研究发现其有较为独特的致病因素。

3.2 影像学特征

CD 病的影像学检查总体来说无明显特征性。现在临床上主要运用的检查有超声、CT、MRI 及 PET-CT 等。超声常作为针对颈部淋巴结或肿物的首选检查,但其针对 CD 病并无明显特异性表现;大多表现为低回声,包膜完整的均质团块影^[11]。MRI 检查常表现为等或短 T1 长 T2 信号,肿块内见迂曲的流空血管影,增强后肿块呈明显强化。CT 检查对于局灶型 CD (UCD) 有一定特异性;其平扫时可见边界清晰的类圆形或分叶状均质软组织肿块,偶可见因肿块中心钙化出现斑片状高密度影,当增强扫描时可呈现动脉期和延迟期两种时相^[12]。而关于近年兴起应用的正电子发射断层显像 (PET-CT):在 2015 年美国 NCCN 非霍奇金淋巴瘤诊治指南关于

Castleman 病部分中建议首选 PET-CT 而不是增强 CT 来评估 CD 病受累范围。因为 PET-CT 不仅可帮助在患者全身准确寻找和识别 CD 病各种大小淋巴结病灶^[13],还可通过它的显像情况判断 CD 病的严重程度及预后^[14]。因此可见 PET-CT 对于 CD 病有着很高的辅助诊断价值。但无论哪种影像学检查,都只能辅助诊断,而不能作为判定 Castleman 病的金标准。最终的确诊仍旧主要由患者淋巴结的完全或部分切除后病理切片来完成。

3.3 病理特征

根据 CD 病的病理学特征主要可分型为透明血管型 (hyaline vascular type, HV)、浆细胞型 (plasma cell type, PC) 和混合型 (mixed type)。在本次收集的 5 例患者中术后石蜡切片均报告为透明血管型 (HV);在镜下表现为淋巴结内的外套细胞增生并呈现多层环形排列的淋巴细胞,形成“洋葱皮”样的特异性结构,其中生发中心消失。生发中心可血管化,并常见单个穿入的血管,进而形成“棒棒糖”图像。另外血管壁呈玻璃样变。而浆细胞型 (PC) 的特点则是:淋巴结结构完整但副皮质区滤泡之间成熟浆细胞成片增生和浸润,其内可见特有的 Russell 小体。滤泡间区不同程度血管增生。生发中心明显增生且内有不同程度的血管增生。混合型则是兼具上述两型的特点,但最为少见。

在免疫组化检查方面:有研究^[15]发现其有助于辅助诊断 CD 病并进一步行病理学分型;其中所有 CD 病的免疫组化结果均有标示树突细胞的 CD21、标示骨髓和各神经组织的巨噬细胞的 CD68 结果阳性及滤泡套细胞内 CD57 的限制性表达。且在此基础上,透明血管型 (hyaline vascular type, HV) 和浆细胞型均呈现出标记血管内皮细胞,血管源性肿瘤的 CD31、CD34 弥漫性表达,但透明血管型的表达量明显高于浆细胞型。而 CD138 则是在浆细胞型患者中显示为阳性,但透明血管型则为阴性;这对于通过免疫组化对 CD 病进行病理分型有重要意义,进而为之后的治疗方案选择提供帮助。在本文收集的所有患者中有 3 例进行了免疫组化及检查,其中 CD21 指标均回报了阳性结果,有 2 例还出现了表示对放化疗耐受性的 Bcl-2 指标阳性,这就对 CD 病的确诊和治疗选择起到了帮助作用。

有关本病的鉴别诊断,对于本文重点讨论的发生于颈部的 CD 病例,需着重与颈淋巴结炎、神经鞘瘤、滤泡状树突细胞肉瘤,颈部淋巴结结核和颈动脉体瘤等相区分。

3.4 治疗与预后

Castleman 病的具体治疗方式选择与 Frizzera 分型有着密切关系。2016 年第 3 版美国 NCCN 非霍奇金淋巴瘤治疗指南有关 CD 病部分便根据分型不同列出了不同治疗方案。

UCD 首选手术切除治疗。因此针对于以 UCD 为主的颈部 CD 病患者亦首选手术治疗。另外值得注意的是在手术切除过程中,特别是本文所关注的针对颈部局灶型 Castleman 病的手术治疗中;术中可见肿物无一例外的紧密贴附于颈鞘筋膜或腺体上,因此术中对肿块与周围重要结构的小心分离及毗邻重要结构的保护尤为重要。尽可能保护好血管和神经,例如:副神经、锁骨上神经、颈横神经、膈神经、颈横动静脉、颈鞘内的血管及淋巴管等,术者应努力避免出现术中术后大出血及术后神经功能相关障碍的并发症。若肿块与重要结构粘附过于紧密无法分离完全切除时,美国 NCCN 指南认为部分切除肿物对患者的症状缓解同样有着积极作用,但术后需予以观察有无再发临床症状,若有则按照无手术条件患者治疗方案行局部放疗、肿块血管栓塞或化疗。本文收集的 5 例病例均采用手术完整切除了病灶淋巴结,术后均未出现相关手术并发症。大多数情况下 UCD 患者在病灶淋巴结完整切除后临床症状可得到有效缓解,总体来说此型的术后治愈率极高^[16]。

但当患者有相关手术禁忌证或因肿块位置原因无法手术切除时,可采用局部小剂量放疗,肿块血管栓塞术。若免疫组化示 CD20 阳性,还可使用利妥昔单抗、强的松和环磷酰胺化疗方案。治疗后再对患者病情予以观察随访;若出现复发,首选病灶淋巴结扩大切除术或局部放射治疗。药物治疗上采用利妥昔单抗、强的松和环磷酰胺化疗方案或 IL-6 受体抗体治疗。

在治疗后疗效评估方面,UCD 可直接通过治疗后患者的临床症状予以判断。而对于 MCD 则首先推荐使用 PET-CT 检查来进行,之后再结合 Deauville 评分标准判断。对于本文着重讨论的发生于颈部的病例,也与其他 UCD 无明显区别的主要通过症状学进行疗效评估。

总体来说,头颈部 Castleman 病是一种较为罕见,且病因尚未完全明确,性质间于良恶性之间的特殊类型肿瘤。在诊断过程中主要依靠病理学检查,但因其独有的临床特性,使得临床医生还需做到多计并施,以求同时能准确判断和精确分型,这样才能为下一步的有效治疗打下良好基础。在治疗上,以

UCD 为主的颈部 CD 病首选手术治疗完整切除肿物及清扫相关淋巴结,而针对 MCD 病则主要运用药物治疗。预后方面 UCD 患者治愈率高,而 MCD 患者则预后较差。

参考文献:

[1] Frizzera G. Castleman's disease and related disorders[J]. Semin Diagn Pathol, 1988, 5(4):346-364.

[2] 陈菲,张庆庆,陆东辉,等. 4 例面颈部 Castleman 病的临床病理分析[J]. 华西口腔医学杂志,2013,31(1):96-98.

Chen F, Zhang QQ, Lu DH, et al. Castleman disease in head and neck: Report of four cases with clinicopathologic analysis[J]. West China Journal of Stomatology, 2013, 31(1):96-98.

[3] 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.

[4] Naghashpour M, Cualing HD, Szabunio M, et al. Hyaline-vascular castelman disease: a rare cause of solitary subcutaneous soft tissue mass[J]. Am J Dermatopathol, 2010, 32(3):293-297.

[5] 刘丽,王凌芳,桑建中,等. 始发于头颈部 Castleman 病的诊疗分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(11):860-864.

Liu L, Wang LF, Sang JZ, et al. Analysis of the diagnosis and treatment of Castleman disease originating in the head and neck[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2018, 32(11):860-864.

[6] Shah D, Darji P, Lodha S, et al. Unicentric Castleman's disease of abdomen[J]. J Radiol Case Rep, 2013, 7(3):26-33.

[7] Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease[J]. Blood, 2013, 122(26):4189-4198.

[8] Sun X, Chang KC, Abruzzo LV, et al. Epidermal growth factor receptor expression in follicular dendritic cells: a shared feature of follicular dendritic cell sarcoma and Castleman's disease[J]. Hum Pathol, 2003, 34(9):835-840.

[9] 张路,李剑. Castleman 病发病机制研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2016,38(1):118-121.

Zhang L, Li J. Pathogenesis of Castleman's disease[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2016, 38(1):118-121.

[10] 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.

Zhang Y, Li GD, Liu WP. Etiology and pathogenesis of Castleman's disease[J]. Chinese Journal of Pathology, 2005, 34(12):812-815.

[11] 张晖,俞清,杜红,等. Castleman 病的影像学诊断[J]. 中华超声影像学杂志,2005,14(6):441-444.

Zhang H, Yu Q, Du H, et al. Imaging features of Castleman disease[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2005, 14(6):441-444.

- [12] 徐静雅,翟建,马培旗,等. Castleman 病的 CT 特征性表现与病理对照[J]. 皖南医学院学报,2018,37(1):57-59.
Xu JY, Zhai J, Ma PQ, et al. Castleman disease: CT characteristics and pathological findings[J]. Journal of Wannan Medical College,2018,37(1):57-59.
- [13] Lee ES, Paeng JC, Park CM, et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(5):339-342.
- [14] Barker R, Kazmi F, Stebbing J, et al. FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(4):648-652.
- [15] 刘洁,徐玉乔,杨守京. Castleman 病的免疫表型和基因重排分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2011,27(4):361-366.
Liu J, Xu YQ, Yang SJ. Immunophenotype and clonality analyses in Castleman's disease[J]. Chinese Journal of Clinical and Experi-

mental Pathology,2011,27(4):361-366.

- [16] 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.

(收稿日期:2019-01-24)

本文引用格式:张峰煜,黄东海. 颈部 Castleman 病 5 例临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(2):188-192. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902018

Cite this article as:ZHANG Feng-yu, HUANG Dong-hai. Clinical analysis of 5 patients with Castleman disease in neck[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019,25(2):188-192. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902018

(上接第 186 页)

- Zhang H, Feng Y, Jiang L. Tumorectomy by trans-oral approach of macrocystic benign neoplasms in parapharyngeal space (reports of 6 cases) [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,2010,24(12):556-558.
- [16] Goodwin WJ Jr, Chandler JR. Transoral excision of lateral parapharyngeal space tumors presenting intraorally[J]. Laryngoscope, 1988, 98(3):266-269.
- [17] 石小玲,陶磊. 咽旁间隙肿瘤手术入路的研究进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2016,16(2):135-137,140.
Shi XL, Tao L. Development of surgical approaches on parapharyngeal space tumor[J]. Chinese Journal of Ophthalmology and Otolaryngology, 2016,16(2):135-137,140.
- [18] 李丽,林鹏,魏先锋,等. 内镜辅助咽旁间隙肿瘤切除术的临床应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(12):986-989.
Li L, Lin P, Wei XF, et al. Clinical application of endoscopy-assisted resection of tumors in parapharyngeal space[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,2014,49(12):986-989.
- [19] 罗兴谷,卢永田,王晓彬. 内镜下经口径路咽旁间隙肿瘤摘除 5 例[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2014,28(4):56-58.
Luo XG, Lu YT, Wang XB. Surgical treatment of parapharyngeal space tumors via endoscopic transoral approach: a retrospective analyses of 5 cases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2014,28(4):56-58.
- [20] 张宝莹,卢永田,李建兴. 口内径路咽旁间隙的内镜解剖结构[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2015,29(4):38-41.

Zhang BY, Lu YT, Li JX. Transoral endoscopic dissection of parapharyngeal space[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2015,29(4):38-41.

- [21] 吕洁瑜,何焜辉,周洽锋,等. 鼻内镜下咽旁间隙解剖研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2014,20(2):149-151.
Lyu JY, He CH, Zhou QF, et al. Endoscopic anatomical study of parapharyngeal space [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2014,20(2):149-151.
- [22] Papadogeorgakis N, Petsinis V, Goutzanis L, et al. Parapharyngeal space tumors: surgical approaches in a series of 13 cases[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010,39(3):243-250.
- [23] 刘亭彦,彭华光,吴正虎. 原发性咽旁间隙肿瘤的手术径路[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(12):570-571.
Liu TY, Peng HG, Wu ZH. Surgical management for primary parapharyngeal space tumors[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,2007,21(12):570-571.

(收稿日期:2019-01-25)

本文引用格式:刘 政,易 彬,江晨艳,等. 内镜辅助下咽旁间隙肿瘤切除术的临床应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(2):183-187,192. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902017

Cite this article as:LIU Zheng, YI Bin, JIANG Chen-yan, et al. Clinical application of endoscope-assisted resection of tumors in parapharyngeal space[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019,25(2):183-187,192. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902017