

[23] OKAMOTO N, KUBOTA T, NAKAMURA Y, et al. 22q13 Microduplication in two patients with common clinical manifestations: a recognizable syndrome? [J]. Am J Med Genet A, 2007, 143(23):2804-2809.

[24] JOHANNESSEN M, HAUGEN I B, BAKKEN T L, et al. A 22q13. 33 duplication harbouring the SHANK3 gene: does it cause neuropsychiatric disorders? [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(11):e228258.

[25] QU S, WANG L, CAI A, et al. Exploring the cause of

early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(1):1-10.

[26] WANG R, ZHANG H, LI L, et al. Prenatal detection of interstitial 18p11. 31-p11. 22 microduplications: phenotypic diversity and literature review[J]. Prenat Diagn, 2019, 39(12):1120-1126.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-03-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.038

## 肝脏单中心型 Castleman 病 1 例并文献复习

李锐<sup>1</sup>, 曹冠柏<sup>1</sup>, 吴俊<sup>1△</sup>, 罗卫庆<sup>2</sup>, 王德树<sup>1</sup>

1. 重庆市九龙坡区人民医院肝胆外科, 重庆 400050; 2. 树兰医疗(杭州)医院肝胆外科, 浙江杭州 310000

关键词: Castleman 病; 肝脏单中心型 Castleman 病

中图法分类号: R575

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)15-2157-04

Castleman 病(CD)又称血管滤泡性淋巴结增生症或巨大淋巴结病, 2018 年被列入国家卫生健康委员会等 5 个部门联合发布的《第一批罕见病》目录中, 该病病因不明<sup>[1]</sup>。CD 是淋巴细胞增殖导致淋巴结过度增大, 常见于胸部和颈部, 腹部少见, 肝脏罕见。在影像学上, 肝脏 CD 通常表现为单一的、边界清晰的软组织病变, 病变中钙化常见, 囊性变性和局灶性坏死少见。然而, 这些异常发现是非特异性的。因此, 仅凭 CT 扫描和 MRI 成像诊断肝脏 CD 仍然非常困难。本研究报告重庆市九龙坡区人民医院手术切除 1 例肝脏单中心型 CD, 结合文献复习, 阐述 CD 的临床特征及诊断治疗情况。

### 1 资料与方法

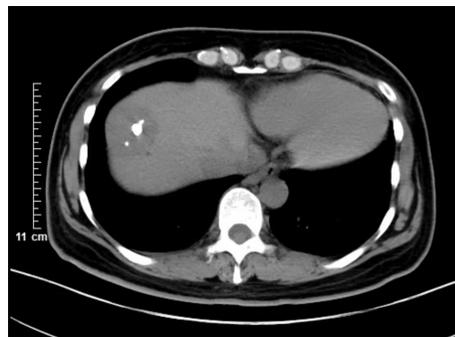
**1.1 一般资料** 女性患者, 45 岁, 因“右上腹疼痛 2 月”于 2021 年 9 月 13 入院。7 年前因宫外孕破裂出血行右侧卵巢及输卵管切除术。入院前 2 月开始出现右上腹疼痛, 起初疼痛轻微, 随着时间推移, 疼痛转为持续性, 有时需要服用止痛药后才能缓解。不伴有发热、盗汗、体质量下降及贫血。体格检查: 右上腹部轻度压痛, 无肌紧张及反跳痛。未发现浅表淋巴结肿大及肝脾肿大。

**1.2 实验室检查** 实验室检查结果如下, 血常规检查: 白细胞  $5 \times 10^9/L$ 、红细胞  $3.84 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 122 g/L、血小板计数  $299 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 55.8%、淋巴细胞百分比 26.0%。超敏 C 反应蛋白(全血)  $< 0.50 \text{ mg/L}$ 。肝功能及肾功能检查未见异常。空腹血糖 4.31 mmol/L。乙型肝炎(乙肝)表面抗原(-)、乙肝表面抗体(+)、乙肝 e 抗原(-)、乙肝 e 抗体(-)、乙肝核心抗体(+)、丙肝抗体(-)、

梅毒抗体(-)、梅毒血清试验(TRUST)(-)、人类免疫缺陷病毒(HIV)检测(-)。

**1.3 病理及影像学检查** 腹部超声检查: 肝脏形态大小正常, 包膜光滑, 边缘锐利, 血管纹理走行清晰, 肝右前叶上段见大小  $37 \text{ mm} \times 31 \text{ mm}$  低回声, 形态尚规则, 边界尚清, 其内可见强回声, 彩色多普勒超声: 未见明显血流信号。脾脏无肿大。

胸部 CT 平扫: 双侧胸廓对称, 胸廓骨质及胸壁软组织未见异常。双肺支气管血管束清晰, 双肺未见明确实质性病变, 气管支气管通畅, 双侧肺门及纵膈未见肿大淋巴结。腹部 CT 平扫: 肝脏大小、形态未见异常, 包膜光整, 肝 S8 段见类圆形低密度影, 边界清晰, 其内见多个结节状钙化灶。腹部 CT 增强扫描: 肝脏形态大小正常, 肝 S8 段见类圆形低密度影, 大小  $30 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 41 \text{ mm}$ , 内见结节状钙化影, 边缘尚清, 增强后强化。延伸扫描包膜强化, 实质明显减低。腹腔未发现淋巴结肿大或其他肿块, 见图 1~3。



注: 肝 S8 段见类圆形低密度影, 其内见多个结节状钙化灶。

图 1 腹部 CT 平扫

腹部 MRI 弥散加权成像: 肝 S8 段可见一类圆形稍长 T1 长 T2 信号影, 内见多个结节状长 T1 短 T2

△ 通信作者, E-mail: 250982470@qq.com.

信号影,大小 38 mm×38 mm×44 mm,边缘清晰,外侧缘见条状等 T1 长 T2 信号影。DWI 均呈高信号,ADC 值减低,反相位信号减低。腹膜后淋巴结未见确切肿大,见图 4。腹部 MRI 增强成像:肝脏轮廓规则,形态无增大,肝 S8 段见团状稍长 T2 信号,DWI 呈稍高信号,直径 38 mm,同反相对信号未见减低,增强后动脉期明显强化,静脉期、延时期强化减低,可见包膜强化,见图 5。

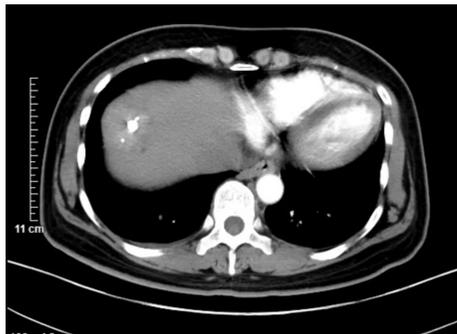


图 2 腹部 CT 增强扫描(动脉期)

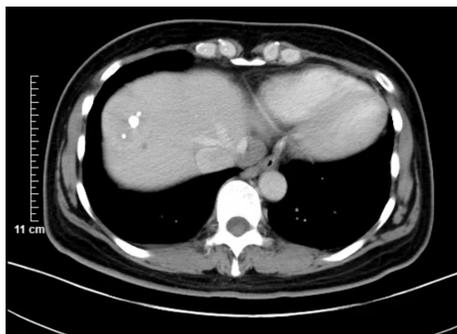


图 3 腹部 CT 增强扫描(静脉期)

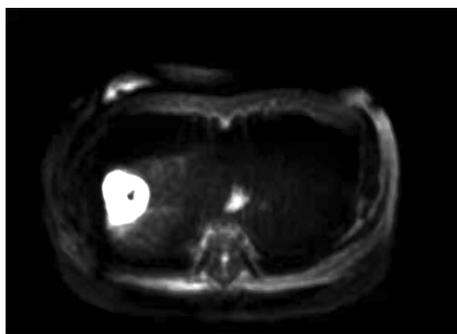


图 4 腹部 MRI 弥散加权成像

肝脏肿块穿刺标本病理检查:送检散碎肝脏组织间见大量淋巴细胞及血管组织增生,局部生发中心形成伴小血管玻璃样变性,灶性纤维组织增生伴玻璃样变性及黏液变性。免疫组织化学:CK(Pan)(上皮+),CK18(肝细胞+),CK19(胆管细胞+),CK7(胆管细胞+),CK8(肝细胞+),EMA(灶+),CD34(血管+),ERG(血管+),CD20(B 细胞+),CD21(滤泡网+),CD5(T 细胞+),CD3(T 细胞+),CD23(灶+),Hepatocyte(肝细胞+),CD138(个别+),CD38(个别+),LEF-1(散在+),Ki-67(3%+)。穿刺标本无明确肿瘤性诊断考虑,是否有淋巴组织增生

性疾病或免疫相关性疾病,需结合临床表现、影像资料综合考虑。

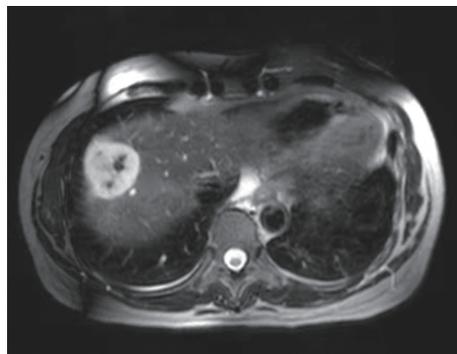


图 5 腹部 MRI 增强成像

肝脏肿块切除术:术中见肝脏表面光滑,切断肝圆韧带,分离镰状韧带至第二肝门区,游离肝脏右侧冠状韧带、三角韧带,显露肝脏肿物,见图 6,沿肿物与正常肝组织 10 mm 设定切除线,超声刀配合电凝切除肝脏肿块。

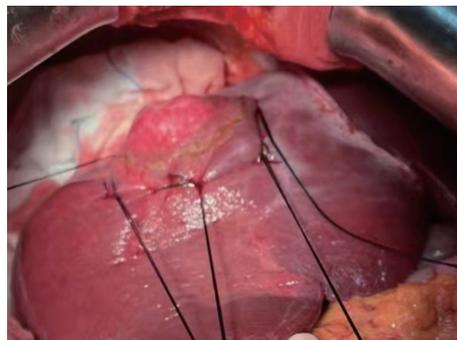
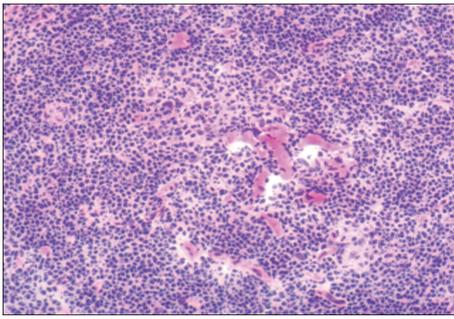


图 6 手术中所见

手术标本病理检查结果如下,大体所见:肝组织一块,大小 65 mm×55 mm×50 mm,肝被膜下见直径 40 mm 的灰白色质软肿块,与周围组织界限较清,有白色纤维包膜,周围有血管组织。肿块切面灰白质中,局部质硬,部分区域有钙化。镜下观察:多量淋巴细胞及血管组织增生,局部生发中心形成伴小血管玻璃样变性,灶性纤维组织增生伴玻璃样变性及黏液变性。免疫组织化学:CK(Pan)(上皮+),CK18(肝细胞+),CK19(胆管细胞+),CK7(胆管细胞+),CK8(肝细胞+),EMA(灶+),CD34(血管+),ERG(血管+),CD20(B 细胞+),CD21(滤泡网+),CD5(T 细胞+),CD3(T 细胞+),CD23(灶+),Hepatocyte(肝细胞+),CD138(个别+),CD38(个别+),LEF-1(散在+),Ki-67(3%+)。病理诊断:透明血管型的单中心型 CD。见图 7。

1.4 诊断与治疗 患者因“右上腹疼痛 2 月”入院,入院后经腹部彩超、胸部及腹部 CT 扫描、腹部 MRI 成像等检查,不能明确肝脏肿块性质,肝脏肿块穿刺标本病理检查,诊断考虑淋巴组织增生性疾病可能。之后在全身麻醉下行肝脏肿块切除术,手术顺利完成,平稳恢复,痊愈出院,无并发症。



注:淋巴结肿大伴淋巴滤泡增多,多发小血管玻璃样变性。

图 7 病理检查镜下所见

## 2 讨论

CASTLEMAN 等<sup>[2]</sup>于 1956 年首次报道 CD, CD 是一种罕见的淋巴细胞增生性疾病。虽然此病被发现 50 多年,但其病理生理基础仍不清楚。CD 发病率为 0.001%~0.050%, 常见于 30~40 岁的女性, 发生部位通常在胸部(70%)、颈部(15%)、腹部盆腔(12%)和腋窝淋巴组织(3%), 肝脏罕见<sup>[3-4]</sup>。有研究者认为, CD 的发生是由于白细胞介素(IL)-6, 病毒, 特别是人类疱疹病毒 8 型(HHV-8), 肿瘤或炎症反应相互作用所致。受影响的细胞分泌 IL-6, 诱导血管内皮生长因子的产生, 进一步增强淋巴结内的血管增殖和内皮细胞 IL-6 的产生, 导致淋巴细胞增生、淋巴结过度增大和全身症状<sup>[3]</sup>。本例患者血清 HIV 阴性, 没有肿瘤病史。

病理形态上, CD 可分为 3 种主要亚型;透明血管型 CD(70%~80%)、浆细胞型 CD 和混合细胞型 CD<sup>[1]</sup>。透明血管型 CD 的特征是淋巴结体积通常较大, 直径可达数厘米至十余厘米, 包膜完整, 血供丰富。镜下形态包括淋巴滤泡增多、生发中心缩小、套细胞区增宽及滤泡间区血管增生。萎缩的生发中心淋巴细胞削减, 仅剩余滤泡树突细胞成分, 增生的套细胞可呈同心圆状排列或出现“洋葱皮”样外观, 部分滤泡内可有多个萎缩的生发中心。滤泡间区淋巴窦消失, 多有显著性厚壁小血管增生, 且血管壁可出现程度不等的玻璃样变性。淋巴结包膜和小梁也多有增厚、增宽伴玻璃样变性。浆细胞型 CD 的肿大淋巴结的体积通常较小。镜下可见透明血管型 CD 样淋巴滤泡, 伴有数量显著增加的浆细胞浸润。混合细胞型 CD 形态特点兼具透明血管型 CD 及浆细胞型 CD 的特征<sup>[1]</sup>。3 种亚型在临床上均可表现为淋巴结病或全身症状<sup>[5]</sup>。本例患者病理检查显示淋巴结肿大伴淋巴滤泡增多, 多发小血管玻璃样变性, 诊断为透明血管型 CD。

根据淋巴结累及的范围可将 CD 分为单中心型 CD 和多中心型 CD, 仅有同一淋巴结区域内一个或多个淋巴结受累的 CD 被定义为单中心型 CD<sup>[1]</sup>。病理类型上单中心型 CD 是以透明血管型为主的局灶性病变, 占确诊病例的 90%。本例患者为肝脏透明血管型

单中心型 CD。

由于多种疾病可能会伴发淋巴结的“CD 样”病理改变。因此, 诊断 CD 第 1 步是排除可能的相关疾病<sup>[6]</sup>, 包括肿瘤性疾病(如 POEMS 综合征、淋巴瘤、滤泡树突细胞肉瘤、浆细胞瘤等), 感染性疾病(如 HIV、梅毒、EB 病毒感染、结核等), 以及自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、自身免疫性淋巴细胞增生综合征等)。诊断 CD 第 2 步是根据全身查体及影像学检查明确淋巴结受累范围, 将患者分型为单中心型 CD 和多中心型 CD。单中心型 CD 通常是由于其他原因行影像学检查时偶然发现, 无明显的临床症状。随着淋巴结增大, 患者可能出现与邻近器官受压有关的症状。多中心型 CD 是以浆细胞型为主的全身性疾病, 伴有全身症状, 包括疲劳、发热、盗汗、体质量减轻、关节痛和肝脾肿大<sup>[1]</sup>。

由于单中心型 CD 临床表现为非特异性症状, 如果没有影像学检查, 术前诊断则非常困难<sup>[7]</sup>。CT 扫描、MRI 和超声成像等可以发现淋巴结的位置和特征, 然而, 许多肿瘤, 包括肝脏肿瘤、神经源性肿瘤或异位嗜铬细胞瘤, 可以显示类似的放射学特征, 使得鉴别诊断更具挑战性<sup>[7]</sup>。

单中心型 CD 的超声图像显示边界清晰、内部回声不均的低回声病灶, 内部血流信号丰富, 周边有环形或半环形绕行血流信号, 有粗大血管穿入时应考虑到 CD 可能, 内部有强回声钙化者, 高度提示透明血管型 CD<sup>[8]</sup>。浆细胞型 CD 和以浆细胞为主混合型 CD, 病灶呈椭圆形、欠均匀低回声, 血流信号丰富, 超声造影可见高增强或等增强、呈周边向中心增强, 边界清晰。CD 的超声和超声造影图像表现有一定的特征性, 对 CD 的诊断和治疗具有重要的价值, 可提高临床诊断的准确率<sup>[9]</sup>。

单中心型 CD 的 CT 扫描或 MRI 成像通常显示圆形或椭圆形孤立性病灶, 多数密度均匀, 平扫 CT 值 40~45 HU, 低密度囊变影少见。边缘光滑清楚, 钙化是 CD 的重要征象之一, 钙化可能是由于肿块内增生的小血管壁发生玻璃样变及纤维化, 继而钙质沉着所致, 钙化多为斑点、条形或分支状<sup>[10]</sup>。CT 增强扫描病灶可呈显著强化、明显强化或中度强化。MRI 成像病灶主体表现为 T1WI 等信号或稍低信号, T2WI 及 DWI 呈高信号, 增强扫描表现为明显强化。病灶边缘可见供血动脉进入, 同时可见与之伴行的粗大引流静脉, 病灶周围迂曲增粗的血管等对诊断有重要价值<sup>[11]</sup>。MRI 成像对于病灶内出血、囊变及纤维成分等的显示优于 CT 扫描, 而 CT 扫描对钙化的显示更有优势。单中心型 CD 无卫星结节。

实验室检查, 部分 CD 可显示 HIV 或 HHV-8 呈阳性, 以及血浆 IL-6 和 IL-10 水平升高。淋巴结病理检查是 CD 诊断的金标准。细针穿刺活检可能对 CD 诊断会有所帮助, 但应考虑是否能获得足够数量的组

织标本、肿瘤细胞扩散的可能性,以及血供丰富肿块严重出血的风险<sup>[12]</sup>。免疫组织化学检测抗体组合应包括 CD20、CD79a、CD3、CD38、CD138、Mum-1、 $\kappa$ -pa、 $\lambda$ 、IgG、IgG4、HHV-8(LANA-1)、CD21 或 CD23、Ki-67 等。

单中心型 CD 患者无论是否伴有高炎症状态或全身症状,对于有可能行完整切除病灶的患者,首选外科手术完整切除病灶<sup>[1]</sup>。对于无法行完整手术切除病灶的单中心型 CD 患者,首先评估有无 CD 压迫相关症状、高炎症状态或副肿瘤性天疱疮等。存在肿块压迫相关症状者,可首选利妥昔单抗加糖皮质激素或利妥昔单抗加化疗,用药后肿块体积缩小,若可行完整手术切除,则建议手术切除病灶。用药后仍难以完整手术切除肿块者,可考虑放疗或动脉栓塞治疗。对于伴高炎症状态且病灶难以行完整手术切除的单中心型 CD 患者,可使用司妥昔单抗加糖皮质激素或沙利度胺-环磷酰胺-泼尼松等<sup>[13-14]</sup>。治疗后应再次评估病灶的可切除性,若药物治疗后病灶缩小且具有可切除性,仍应考虑手术切除<sup>[15]</sup>。

手术完全切除肿块是唯一的治愈方法,绝大多数单中心型 CD 患者在病灶完整切除后可达到治愈。极少数病例可能复发,对于复发病例,可以再次评估病灶的可切除性,若能完整切除,仍然可考虑再次手术切除<sup>[1]</sup>。手术不仅能够切除 CD 病灶,还能够改善相应高炎症状态<sup>[14]</sup>。手术治疗的单中心型 CD 患者总生存率为 95.3%<sup>[1]</sup>。多中心型 CD 者预后较差,5 年生存率仅 51%~77%<sup>[1]</sup>。由于腹部单中心型 CD 是一种罕见的疾病,大多数病例仍然采用传统的开腹手术。随着经验积累和技术进步,腹腔镜或机器人技术在大多数患者手术治疗中的应用会逐渐增多。

肝脏单中心型 CD 是一种罕见疾病,至今研究者仍对其了解较少,由于单中心型 CD 缺乏临床表现及影像学特异性,临床上容易出现漏诊、误诊,术前诊断通常很困难,当对肝脏肿物进行鉴别诊断时,应考虑单中心型 CD 的可能,手术完全切除是治疗单中心型 CD 最有效的方法。

## 参考文献

[1] 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组. 中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(7): 529-534

[2] CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDEZ V P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma[J]. Cancer, 1956, 9(4): 822-830.

[3] SAWAYA Z, SEMAAN D B, NICOLAS G, et al. Unicentric castleman's disease: laparoscopic approach of a para-duodenal retroperitoneal mass[J]. Am J Case Rep, 2020, 21(4): e918444.

[4] LE A, SHAN L, WANG Z, et al. Laparoscopic treatment for retroperitoneal hyaline-vascular type localized Castleman's disease (LCD) in the iliac vessel region[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 19948-19953.

[5] SHIMOKIHARA K, KAWAHARA T, KASAHARA R, et al. Retroperitoneal castleman's disease[J]. Case Rep Oncol, 2019, 12 (3): 885-889.

[6] FAJGENBAUMD C, ULDRICKT S, 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.

[7] CARRION D M, ALVAREZ-MAESTRO M, GÓMEZ R IVAS J, et al. Challenging diagnosis of a solitary retroperitoneal mass: a case report of castleman's disease and review of the literature[J]. Urol Int, 2019, 103(2): 245-248.

[8] 苟加梅, 陈琴, 刘旭, 等. Castleman 病超声特征和临床分型与病理对照分析研究[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(5): 196-199.

[9] 陈珂珂, 陈芸, 吕衡, 等. 超声对 Castleman 病的诊断价值研究[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(2): 188-191.

[10] 李文娟, 邢凤娟, 唐永华. 单中心型 Castleman 病的 CT、MRI 表现分析[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(4): 643-646.

[11] 刘艳玲, 武淮昌, 张东臣, 等. 腹部局灶型 Castleman's 病的 CT 表现与病理学分析[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(8): 1394-1396.

[12] PANAGIOTOPOULOS N. The role of surgical resection in unicentric Castleman's disease: a systematic review [J]. Adv Respir Med, 2018, 86(1): 36-43.

[13] ZHANG L, ZHAO A L, DUAN M H, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2019, 133(16): 1720-1728.

[14] ZHANG M Y, JIA M N, CHEN J, et al. UCD with MCD-like inflammatory state: surgical excision is highly effective[J]. Blood Adv, 2021, 5(1): 122-128.

[15] RHEE F, OKSENHENDLER E, SRKALOVIC G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease[J]. Blood Adv, 2020, 4(23): 6039-6050.

(收稿日期: 2021-12-10 修回日期: 2022-04-16)