

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.019

罕见病病例

IgG4 高分泌型 Castleman 病 3 例并文献复习

戴甜甜, 陈香丽, 朱尊民, 刘渊博, 芦平凡, 葛菲

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(SBCJ202002010)

作者单位: 450003 郑州 河南大学人民医院血液科

通信作者: 陈香丽, E-mail: snowdrop999@163.com



【摘要】报道 3 例 IgG4 高分泌型 Castleman 病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】Castleman 病; IgG4 相关疾病; IgG4 高分泌; 诊断; 治疗

【中图分类号】R551.2 【文献标识码】B

IgG4 hyper-secretory Castleman disease: A report of 3 cases and literature review Dai Tiantian, Chen Xiangli, Zhu Zunmin, Liu Yuanbo, Lu Pingfan, Ge Fei. Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Zhengzhou 450003, China

Funding program: Henan Province Medical Science and Technology Research Plan Project (SBCJ202002010)

Corresponding author: Chen Xiangli, E-mail: snowdrop999@163.com

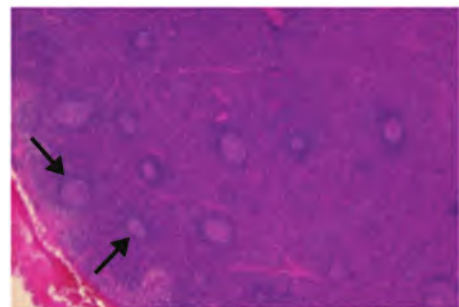
【Abstract】 This article reports the clinical data of 3 patients with IgG4 hyper-secretory Castleman disease and reviews the relevant literature.

【Key words】 Castleman disease; IgG4-related disease; IgG4 hypersecretion; Diagnosis; Treatment

例 1. 男, 49 岁, 因“咳嗽、咯痰、胸闷 4 年”于 2024 年 9 月 13 日入院。4 年前外院胸部 CT 示右上纵隔占位, 术后病理疑诊胸腺瘤未治。个人史、家族史无特殊。入院查体: 右侧颈部见一大小 5 cm×3 cm 质硬肿块, 右肺呼吸音低。实验室检查: CRP 143.39 mg/L, ESR 120.00 mm/h, IgG 20.49 g/L, IgG4 5.81 g/L, IL-6 14.94 ng/L (9 月 28 日升至 289.33 ng/L), SF 248.50 ng/L。彩色超声: 双侧颈部、锁骨上、腋窝异常淋巴结肿大。PET-CT: 双颈部、锁骨上窝、纵隔、右肺门、右心膈角区、右侧胸壁多发肿大淋巴结伴代谢增高, 右侧胸腔积液、心包积液, 全身多发骨异常密度影。初步诊断为 IgG4 相关疾病, 予糖皮质激素+利妥昔单抗+沙利度胺治疗无效。经多部位(纵隔、颈部淋巴结、髌关节及骨髓)病理会诊, 确诊为 IgG4 高分泌型 Castleman 病(透明血管型), 伴骨髓纤维化(MF-3 级)。住院期间单用司妥昔单抗疗效不佳, 复查 IL-6 升至 493.32 ng/L, 淋巴结增大。后调整为司妥昔单抗+BCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)4 个疗程(14 d 为 1 个疗程), 复查 IgG4 降至 2.91 g/L, IL-6 降至 420.4 ng/L, 淋巴结缩小, 持续随访中。

例 2. 男, 47 岁, 因“躯干、四肢反复红斑伴瘙痒 10 个月余”于 2024 年 12 月 6 日入院。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体: 前胸、肩背部、双下肢散在黄豆至蚕豆大小淡红色斑疹, 部分隆起, 边界不清, 伴色素沉着。实验室检查: ESR 98 mm/h, Alb 31.24 g/L, Glb 61.42 g/L, IgG 51.63 g/L, IgG4 60.30 g/L, IL-6 4.46 ng/L。彩色超声及 CT 示: 纵隔、双侧腋窝、腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结。左颈部淋巴结病理示(见图 1): Castleman 病(浆细胞型), 滤泡间区大量 IgG4⁺浆细胞浸润(>200 个/HPF), IgG4⁺/IgG⁺约 60%。诊断为 IgG4 高分泌型多中心性 Castleman 病(浆细胞型)。住院期间先后予司妥昔单

抗+地塞米松+来那度胺治疗 2 个疗程(28 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+来那度胺 1 个疗程(28 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+甲泼尼龙 1 个疗程(21 d 为 1 个疗程)、司妥昔单抗+硼替佐米+地塞米松+来那度胺 1 个疗程(14 d 为 1 个疗程)。复查 IgG4 降至 19 g/L, IL-6 降至 3.3 ng/L, 淋巴结显著缩小, 持续随访中。

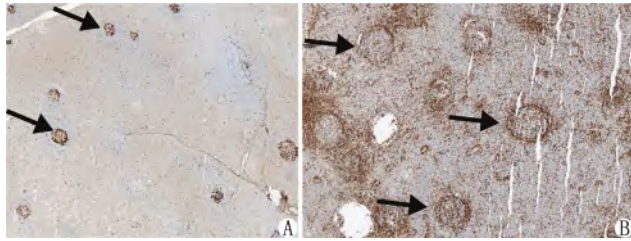


注: 滤泡间区见大量浆细胞弥漫性浸润(箭头所示)。

图 1 左颈部淋巴结病理学检查(HE 染色, ×200)

例 3. 男, 65 岁, 因“活动后胸闷、气喘 1 个月”于 2024 年 6 月 4 日入院。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体: 双侧颈部肿大淋巴结。实验室检查: Hb 114.0 g/L, IL-6 120.75 ng/L, IgG 53.46 g/L, IgG4 19.9 g/L。彩色超声及 CT 示: 全身多发淋巴结肿大(部分钙化)。右颈部淋巴结病理示(见图 2): Castleman 病(浆细胞型), 滤泡间区大量浆细胞聚集, IgG4⁺/IgG⁺约 50%。诊断为 IgG4 高分泌型多中心性 Castleman 病(浆细胞型)。住院期间单用司妥昔单抗疗效不佳, IL-6 升高(3 017.51 ng/L), 淋巴结增大, 后予“泽贝妥单抗(CD20 单抗)+司妥昔单抗”2 个疗程(21 d 为 1 个疗程), IgG4 降至 19.9 g/L,

IL-6 降至 2 001.83 ng/L, 淋巴结缩小, 持续随访中。



注: 镜下见淋巴结内滤泡间大量成熟的浆细胞聚集。

图 2 右颈部淋巴结病理学检查(HE 染色; A.×40 B.×200)

讨论 Castleman 病(Castleman's disease, CD) 是一种罕见的淋巴组织增生性疾病, 以淋巴结肿大特征, 总体发病率约为 1/50 000 根据受累范围可分为单中心型(UCD) 和多中心型(MCD), MCD 可进一步分为 HHV-8 相关 MCD 和特发性 MCD(iMCD) 我国以 iMCD 为主^[1]。其病理亚型包括透明血管型(HV-CD)、浆细胞型(PC-CD) 及混合型。IgG4 高分泌型 CD (IgG4 hyper-secretory Castleman disease, IgG4-hCD) 是 iMCD 的一种特殊亚型, 以血清 IgG4 水平显著升高(通常>1.35 g/L) 伴多中心淋巴结肿大特征。

iMCD 的发病机制尚未完全阐明, 现有研究表明 IL-6 在其发病中起到核心作用。IL-6/Janus 激酶(JAK) /信号转导和转录激活因子 3(STAT3) 通路是 iMCD 的主要发病通路^[2]。在 IgG4-hCD 中, IL-6 主要由活化的 T 细胞、巨噬细胞等产生, 可促进 B 细胞成熟为浆细胞, 进而导致包括 IgG4 在内的多克隆免疫球蛋白升高。值得注意的是, IgG4 本身并非炎症因子, 其升高更多是伴随 IL-6 驱动的炎症反应所出现的现象^[3]。本组病例中, 病例 1 与病例 3 的血清 IL-6 水平升高, 且在治疗抵抗时出现“反跳”进一步印证了 IL-6 在疾病活动中的核心地位及其作为生物标志物的重要性。

IgG4-hCD 的临床表现多样且缺乏特异性。本组病例 1 以呼吸道症状(咳嗽、胸闷) 为主, 病例 2 表现为皮肤病变, 病例 3 则为活动后气促。其他常见表现包括全身淋巴结肿大、发热、盗汗、乏力、体质量下降、肝脾肿大、肾功能损害等, 易与自身免疫病、感染或恶性肿瘤混淆, 导致误诊或漏诊。

病理活检是确诊 IgG4-hCD 的金标准。典型病理表现为淋巴滤泡结构异常(透明血管型、浆细胞型或混合型), 伴大量 IgG4⁺浆细胞浸润, 甚至满足 IgG4-RD 的病理标准(IgG4⁺/IgG⁺ 比例>40%且 IgG4⁺浆细胞>50 个/HPF)。然而, IgG4⁺浆细胞浸润也可见于 IgG4-RD, 鉴别要点在于: IgG4-RD 常伴席纹状纤维化和闭塞性静脉炎, 而 IgG4-hCD 以滤泡结构异常和血管增生为主, 缺乏上述特征。治疗反应方面: IgG4-RD 对糖皮质激素和/或 B 细胞耗竭剂(如利妥昔单抗) 通常反应良好。相反, IgG4-hCD 常无效(如例 1) 这一差异具有重要鉴别意义。

治疗上, UCD 病变较局限, 以手术切除为主。MCD 的治疗因其系统性而更加复杂, 目前尚无统一的治疗方案。IL-6 抑制剂司妥昔单抗是目前唯一获批用于 MCD 的药物, 但超过一半的患者对靶向 IL-6 或其受体的阻断疗法无反应^[4-6]。本组病例 1 和病例 3 单用司妥昔单抗后出现 IL-6 反跳和疾病进展, 提示存在 IL-6 非依赖性的 JAK/STAT3 通路过度激活。这可能由其他细胞因子

如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素(IFN)、趋化因子 CXCL13 等驱动, 或存在替代激活途径(如 PI3K/Akt/mTOR 通路活化^[7-11])。因此, 对于耐药或难治患者, 推荐以 IL-6 抑制剂为基础的联合治疗, 如 BCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松), 本组病例采取联合方案后均取得一定疗效。

综上, IgG4-hCD 是 iMCD 的特殊亚型, 临床表现异质性强, 易误诊。病理结合血清 IL-6 水平及治疗反应是鉴别诊断的关键。以司妥昔单抗为基础, 早期联合治疗是改善预后的重要策略。

参考文献

- [1] Zhang L, Dong Y, Peng H, et al. A national, multicenter, retrospective study of Castleman disease in China implementing CDCN criteria[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 34: 100720. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100720.
- [2] Pierson SK, Shenoy S, Oromendia AB, et al. Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17): 3445-3456. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004016.
- [3] Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, et al. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease[J]. *Med Mol Morphol*, 2017, 50(1): 34-41. DOI: 10.1007/s00795-016-0145-4.
- [4] Van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3701-3708. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2377.
- [5] 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. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4602.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14) 70319-5.
- [7] Zhao H, Zhang M, Shen K, 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. DOI: 10.1182/blood.2023020009.
- [8] Pai RL, Japp AS, Gonzalez M, et al. Type I IFN response associated with mTOR activation in the T-AFRO subtype of idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): e135031. DOI: 10.1172/jci.insight.135031.
- [9] Pierson SK, Katz L, Williams R, et al. CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7236. DOI: 10.1038/s41467-022-34873-7.
- [10] Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1673-1684. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
- [11] Haratake T, Nishimura MF, Nishikori A, et al. The involvement of PI3K-Akt signaling in the clinical and pathological findings of idiopathic multicentric castleman disease-thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly and not otherwise specified subtypes[J]. *Mod Pathol*, 2025, 38(8): 100782. DOI: 10.1016/j.modpat.2025.100782.

(收稿日期: 2025-05-22)