doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2412050

病例报告

司妥昔单抗与托珠单抗序贯治疗儿童特发性多中心型Castleman病1例

易萍　张星星　唐甜　王英　吴小川　李杏芳

（中南大学湘雅二医院儿科，湖南长沙　410011）

［摘要］患儿，女，11岁，因反复发热20 d，加重伴腹胀7 d入院。入院后患儿以反复发热、淋巴结及肝脾大、多浆膜腔积液及多器官功能障碍为突出表现，结合淋巴结病理结果及临床表现确诊为特发性多中心型Castleman病-TAFRO综合征，使用司妥昔单抗联合糖皮质激素治疗后改托珠单抗维持治疗，患儿病情得到控制。因此，当患儿一旦明确为特发性多中心型Castleman病-TAFRO综合征，应尽早使用司妥昔单抗以迅速缓解病情，后可尝试改用托珠单抗进行维持治疗。［中国当代儿科杂志，2025，27（5）：613-617］

［关键词］Castleman病；TAFRO综合征；司妥昔单抗；托珠单抗

Sequential treatment with siltuximab and tocilizumab for childhood idiopathic multicentric Castleman disease: a case report

YI Ping, ZHANG Xing-Xing, TANG Tian, WANG Ying, WU Xiao-Chuan, LI Xing-Fang. Department of Pediatrics, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China (Email: charlotteyp@hotmail.com)

Abstract: The patient, an 11-year-old girl, was admitted with recurrent fever for 20 days, worsening with abdominal distension for 7 days. Upon admission, she presented with recurrent fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis, and multiple organ dysfunction. Lymph node pathology and clinical manifestations confirmed the diagnosis of idiopathic multicentric Castleman disease-TAFRO syndrome. Treatment with siltuximab combined with glucocorticoids was initiated, followed by maintenance therapy with tocilizumab. The patient is currently in complete clinical remission. Therefore, once a child is diagnosed with idiopathic multicentric Castleman disease -TAFRO syndrome, early use of siltuximab should be considered for rapid disease control, followed by tocilizumab for maintenance therapy. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 613-617]**

Key words: Castleman disease; TAFRO syndrome; Siltuximab; Tocilizumab

患儿，女，11岁，急性起病，因反复发热20 d，加重伴腹胀7 d入院。患儿20 d前无明显诱因出现反复发热，热峰38.3℃，发热间期约6 h，伴食欲差，予退热药物后可降至正常。入院7 d前热峰升至39℃，发热间期约4 h，无畏寒、寒战，应用退热药物后体温不能降至正常，伴间断腹胀、腹痛。入院前5 d至当地医院住院，检查提示炎症指标升高（降钙素原2.54 μg/L，C反应蛋白85.8 mg/L，红细胞沉降率68 mm/h，铁蛋白535 μg/L，具体参考范围不详），中度贫血（血红蛋白84 g/L）及低白蛋白血症（白蛋白24.9 g/L）；影像学检查提示肺部炎症，两侧腋窝多发肿大淋巴结，双侧胸腔少量积液，脾大，腹水。诊断考虑川崎病合并休克综合征，予美罗培南抗感染，人免疫球蛋白（共80 g）调节免疫，补充白蛋白，甲泼尼龙（120 mg/d×5 d）等治疗。经治疗后患儿热峰下降至37.8℃，发热间期延长至12 h，但腹胀及气促无改善。入院前3 d患儿热峰再次上升至39℃，发热间期约8 h，且精神、食欲欠佳，体重增加2 kg，遂转入我科。患儿既往史、个人史、家族史无特殊。

体格检查：体温38.9°C，脉搏117次/min，呼

［收稿日期］2024-12-09；［接受日期］2025-03-21

［作者简介］易萍，女，硕士研究生。Email：charlotteyp@hotmail.com。

吸 30 次/min，血压 128/76 mmHg，经皮氧饱和度 95%（面罩吸氧 5 L/min）。贫血面容，全身皮肤及巩膜黄染，颜面部及双下肢水肿。双侧颈部、腋窝及腹股沟处可扪及多个淋巴结，以腋窝为著，较大者直径约为 2 cm，有融合现象，质韧，无触痛，活动度可。心肺体格检查未见明显异常。腹部膨隆，肝肋缘下 5 cm，质硬，无压痛，脾肋下 2 cm，质中，无压痛，腹部移动性浊音阳性，肠鸣音正常。

检验检查结果：血常规示 WBC 计数 9.50×10^9/L（参考值：4.3×10^9/L~11.3×10^9/L），血红蛋白 77 g/L（参考值：118~156 g/L），血小板计数 180×10^9/L（参考值：167×10^9/L~453×10^9/L）。C 反应蛋白 123 mg/L（参考值：0~10 mg/L），红细胞沉降率 102 mm/h（参考值：0~20 mm/h），降钙素原 7.83 μg/L（参考值：0~0.05 μg/L），白细胞介素（interleukin, IL）-6 28.03 pg/mL（参考值：0~5 pg/mL），铁蛋白 491.5 μg/L（参考值：21.8~274.86 μg/L）。凝血功能示血浆纤维蛋白原 7.1 g/L（参考值：2~4 g/L），D-二聚体 21.79 μg/mL FEU（参考值：0~0.55 μg/mL FEU）。免疫球蛋白正常。肝肾功能检查示血清白蛋白 26.3 g/L（参考值：39~54 g/L），总胆红素 55.2 μmol/L（参考值：1.71~21 μmol/L），直接胆红素 42.7 μmol/L（参考值：0~7.32 μmol/L）；肌酐 86 μmol/L（参考值：27~66 μmol/L）；乳酸脱氢酶 361.8 U/L（参考值：120~250 U/L）。血及骨髓病原微生物宏基因结果为人疱疹病毒 4 型（EB 病毒），序列数为 1。人免疫缺陷病毒抗体、梅毒抗体、血及骨髓（有氧+无氧）培养、痰及大便培养、肺泡灌洗液培养、脑脊液培养、β-D-葡聚糖试验及半乳甘露聚糖抗原试验、血 EB 病毒-DNA、流行性出血热、呼吸道病原学、肥达氏反应、结核感染 T 细胞斑点检测、结核菌素皮肤试验等检查阴性；溶血全套、抗核抗体、抗 ENA 抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗肾小球基底膜抗体、抗磷脂抗体、免疫球蛋白 G4、血清 M 蛋白、乳酸、血脂、A 族链球菌抗原、淋巴细胞亚群未见明显异常。胸腹部 CT 提示双肺多发磨玻璃影伴小叶间隔增厚，考虑感染性病变可能性大，纵隔、双肺门及双侧腋窝多发增大淋巴结，双侧胸腔少量积液，胸壁水肿，肝脾大，腹盆腔大量积液。骨髓细胞学提示感染骨髓象。脑脊液及腹水常规生化均提示为漏出液。临床全外显子组测序未检出致病基因。

诊治经过：入院后继续予以面罩吸氧，先后予头孢哌酮舒巴坦、美罗培南抗感染治疗，糖皮质激素（地塞米松 5 mg/d×2 d，甲泼尼龙 40 mg/d×7 d）抗炎，扩容利尿，护肝等对症支持治疗。入院 14 d 后患儿热峰较前下降，最高体温 37.8℃，发热间期延长至 24 h，呼吸困难、腹胀缓解。入院后 18 d 患儿再次出现高热，热峰 39.6℃，伴畏寒、寒战，腹胀加重，肝、脾进行性增大（肝肋下 10 cm，质硬，无压痛，脾肋下 5 cm，质中，无压痛）。入院 22 d 炎症指标及肌酐进行性升高，尿量、血红蛋白及血小板进行性下降，调整抗生素为美罗培南联合多黏菌素 B。入院 23 d 查血常规示血红蛋白 71 g/L，血小板计数 60×10^9/L；降钙素原升至 77.71 μg/L，肌酐 258.2 μmol/L。骨髓细胞学检查（髂后上棘）示骨髓增生活跃；全片巨核细胞共 38 个，幼稚巨核细胞 25 个，颗粒型 12 个，产板型 1 个；其中可见有吞噬较多的有核红细胞及粒细胞现象；可见少许泪滴样红细胞；骨髓活检未见异常。入院 24 d 家属同意行腋窝淋巴结切除术并行活检组织病理形态及免疫组化检查。术后患儿呼吸困难加重，腹胀、腹痛明显，尿量减少至最低为 36 mL/24 h。复查肺部 CT 提示肺部病变及多浆膜腔积液较前加重（图 1），予积极利尿及床旁血液透析滤过治疗 4 次。入院后 30 d 腋窝淋巴结活检病理图片及免疫组化结果（图 2）示符合 Castleman 病样改变，人类疱疹病毒 8 型及人免疫缺陷病毒抗体阴性。

总结患儿病例特点，（1）青春期女性患儿，急性病程；（2）临床表现：发热、腹胀、气促、呼吸困难，进展至多浆膜腔积液、肝损害、肾衰竭；（3）阳性体征：多发淋巴结肿大，肝脾大，浆膜腔积液；（4）实验室检查：血常规示两系减少（贫血、血小板减少），炎症指标显著增高但无明确病原微生物感染依据；（5）淋巴结病理结果符合 Castleman 病病理改变且人类疱疹病毒 8（–）。根据《中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识（2012 年版）》[1]（以下简称《专家共识》）诊断为特发性多中心型 Castleman 病（idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD）-TAFRO 综合征（iMCD-TAFRO 综合征）。入院 31 d 予甲泼尼龙冲击治疗（500 mg/d×4 d），入院后 35 d 开始行司妥昔单抗（11 mg/kg，静脉泵入，每周 1 次×2 次）+泼尼松片［1 mg/（kg·d）］口服治疗。入院后 40 d 患儿体温正常，气促、腹胀、水肿缓解，肝脾及浅表淋巴结

缩小，尿量恢复正常，黄疸逐渐消退；C反应蛋白及降钙素原下降，血小板计数、血红蛋白等逐步上升（图3）。复查胸部CT示肺内病变好转，浆膜腔积液吸收（图1）。治疗过程中因出现感染、肝转氨酶持续升高、电解质紊乱等不良反应，延长用药周期。经治疗后患儿精神、食欲好转，体温平稳，浅表淋巴结未触及，心、肺、腹体格检查无异常，血常规、肌酐、白蛋白、C反应蛋白及红细胞沉降率维持在正常范围，达到临床完全缓解出院。

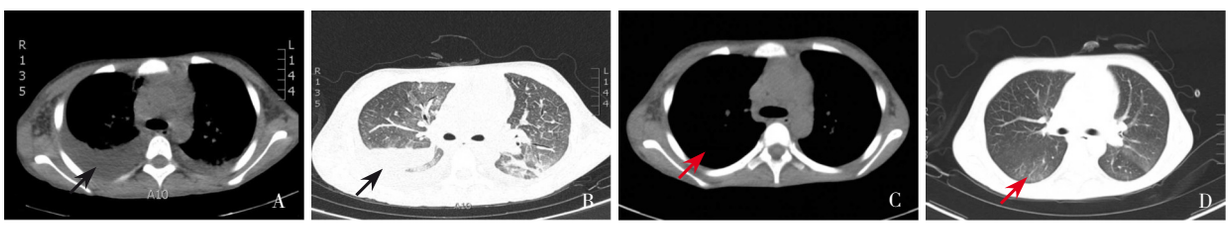


图1　司妥昔单抗治疗前后患儿肺部CT表现变化　图A、B（入院第25天）：司妥昔单抗治疗前双侧胸腔积液，右肺组织膨胀不全，双侧间质性肺炎并部分实变，合并肺水肿（黑色箭头所示）。图C、D（入院第40天）：第一次使用司妥昔单抗5 d后，相较于使用前肺内病变好转及胸腔积液已吸收（红色箭头所示）。

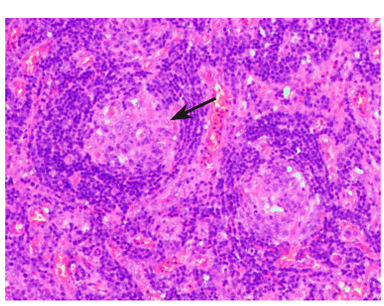


图2　腋窝淋巴结活检病理（苏木精-伊红染色，×100）　免疫组化：HHV8（-），CD34（血管+），CD31（血管+），S100（-），CD1a（-），CD207（-），CD3（部分+），CD20（部分+），CD21（FDC+），Bcl-2（部分+），Ki67（热点区40%）；可见淋巴结构无破坏，淋巴窦部分消失。可明显见生发中心周围套区淋巴细胞增生呈同心圆状排列。滤泡间区的小血管呈直角长入生发中心，形成“棒棒糖”样滤泡。滤泡间区可见少许浆细胞浸润（黑色箭头所示）。

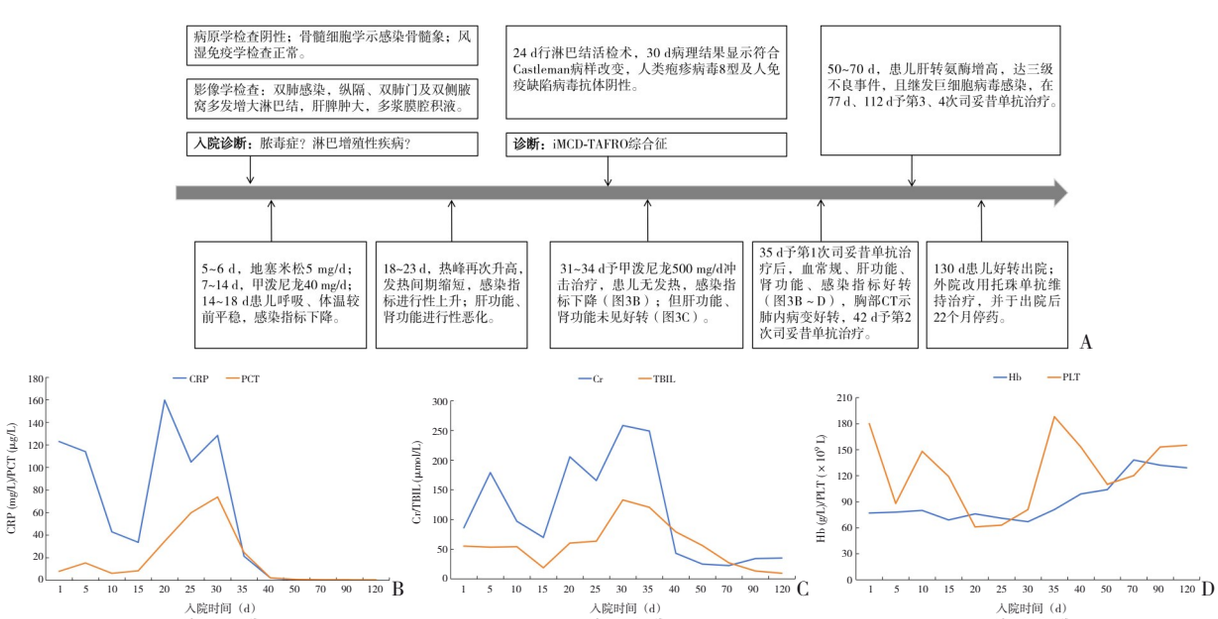


图3　使用司妥昔单抗前后实验室检查结果　图A显示检验指标拐点处特殊用药；图B~D显示使用司妥昔单抗前后实验室检查结果变化趋势；分别于第35、42、77、112天使用司妥昔单抗。感染指标包括C反应蛋白、降钙素原等。

患儿住院130 d后好转出院，出院半个月后至外院改为托珠单抗（8 mg/kg，每2周1次）维持治疗，并逐渐减停泼尼松及延长托珠单抗给药周期（每4次为1个疗程，每个疗程结束后延长2周，最长间隔8周给药1次），并于出院22个月后停用托珠单抗。停药后复查腹部彩超及心脏彩超无异常；IL-6<2.44 pg/mL，血常规、红细胞沉降率、C反应蛋白、降钙素原、肝肾功能无异常。

讨论： Castleman病（Castleman disease, CD）是由美国病理学家Castleman在1956年首次报道的一种淋巴增生性疾病，又称巨大淋巴结病或血管滤泡性淋巴结增生症，是一种较少见的淋巴结增生性疾病[2]。本病例中患儿表现为反复发热，肝脾、淋巴结肿大，多浆膜腔积液，血红蛋白及血小板计数减少，骨髓细胞学检查中可见吞噬现象，但铁蛋白升高不明显，甘油三酯正常及纤维蛋白原升高未达到噬血细胞综合征诊断标准。该患儿反复发热、浅表淋巴结肿大伴肝脾大，需警惕淋巴增殖性疾病可能，完善淋巴结活检提示CD样改变，在除外感染性疾病、肿瘤性疾病、自身免疫性疾病等可致CD样淋巴结改变的疾病后，患儿诊断为CD[3]。患儿全身多处淋巴结肿大，人类疱疹病毒-8及人类免疫缺陷病毒阴性且同时伴有血小板减少、多浆膜腔积液、发热、肾功能不全、肝脾及淋巴结肿大的临床表现，可诊断为TAFRO综合征[4]；借鉴CD协作网络的危险度分层[5]，该患儿为重型；根据iMCD国际预后指数[6]对该疾病预后进行危险度分层，该患儿存在肝脾大、胸膜腔积液，且血红蛋白<80 g/L，风险分层为中危。iMCD-TAFRO综合征病情进展迅速，一旦明确诊断需立刻进行治疗。

目前对于CD的发病机制尚不完全明确，普遍认为IL-6在其中发挥了核心的作用，现有研究表明在TAFRO亚型中IL-6通过自分泌及旁分泌信号传导刺激晚期B细胞增殖，诱导内皮生长因子的产生，减少白蛋白合成，刺激浆细胞分化/生长，从而引起免疫失调。因IL-6在疾病病理、生化改变和症状学中的重要作用，被认为是治疗靶点，目前对于CD的核心治疗目标仍是控制高炎症反应[1, 7-8]。司妥昔单抗是一种抗IL-6人–鼠嵌合单克隆抗体，可阻断人IL-6与其受体相结合，对IL-6产生抑制作用。对于重型iMCD，一线推荐应用司妥昔单抗联合激素大剂量冲击治疗，为迅速起效，可在治疗起始时将司妥昔单抗的用药频次定为每周1次，若治疗有效，1个月后调整为每3周1次[9]，但对TAFRO亚型而言，仅部分患者对司妥昔单抗治疗敏感[10]。该患儿病情重，多器官功能障碍，为迅速缓解其症状选用司妥昔单抗联合甲泼尼龙冲击治疗。该患儿使用甲泼尼龙冲击及2次司妥昔单抗治疗后，患儿症状、体征及实验室检查提示明显好转，但因继发巨细胞病毒感染和肝功能损害，达到3级不良事件而暂停司妥昔单抗。基于目前iMCD治疗领域唯一一项随机双盲对照研究（入组年龄≥18岁）[11]来分析，使用司妥昔单抗（每3周1次）治疗过程中出现肝功能损伤的人数较少（8/53），其中达3级的仅1人，在临床2期研究[12]表明成人肝功能损伤不影响司妥昔单抗的使用，同时因严重不良事件延后使用药物亦不会造成病情的恶化，遂将糖皮质激素减量，延后使用司妥昔单抗。与化疗或其他免疫治疗方案相比，司妥昔单抗的优势在于其毒性与安慰剂相当，长期用药相对安全[13]，因此在患儿血清巨细胞病毒-DNA转阴（即停药5周后）继续使用第3次司妥昔单抗。随访观察患儿26个月，在其病情稳定后因经济原因及药物供应困难等原因改为托珠单抗维持治疗，患儿淋巴结回缩，C反应蛋白、红细胞沉降率、血常规等均恢复正常。司妥昔单抗在国内上市时间短，目前为临床2期阶段，暂无儿童详细的研究数据。对于确诊iMCD-TAFRO综合征（重型）且对司妥昔单抗治疗敏感的儿童患者，应用药物的频次及继发严重不良事件后能否继续使用暂无指南或共识，仍需进一步探讨。司妥昔单抗通过结合并中和人IL-6从而抑制JAK-STAT通路的激活。托珠单抗通过拮抗IL-6受体，因其与靶点亲和力低，可能会被IL-6竞争性拮抗，因此给药后血清IL-6水平会升高。在一项针对28例多中心型CD患者的多中心前瞻性试验中对托珠单抗进行了研究，结果表明淋巴病变、血红蛋白、白蛋白及临床症状等均较前改善[14]。若无司妥昔单抗或对治疗方案不耐受，可选用托珠单抗[15]。该患儿由司妥昔单抗改为托珠单抗维持并逐渐延长使用周期至停药，但停药后患儿病情控制情况仍需进一步随访观察。

儿童CD临床表现不典型，病因尚不明确，当患儿出现不明原因发热、淋巴结肿大、多浆膜腔积液及多器官功能障碍时，排除感染、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病后，应尽早行淋巴结活检以明确病因。一旦明确诊断为iMCD-TAFRO综合征，

应尽早使用大剂量糖皮质激素联合司妥昔单抗治疗以快速缓解病情，病情稳定后可尝试予托珠单抗进行维持治疗。

作者贡献声明：易萍负责数据收集、整理和分析、论文撰写；张星星负责文章的构思、设计与修改；唐甜、王英负责辅助数据收集、整理和分析；李杏芳及吴小川负责文章最终提供修改意见。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国 CASTLEMAN 病协作组 . 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. PMID: 34455738. PMCID: PMC8408489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.001.

[2] Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma[J]. Cancer, 1956, 9(4): 822-830. PMID: 13356266. DOI: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.

[3] 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. PMID: 28087540. PMCID: PMC5364342. DOI: 10.1182/blood-2016-10-746933.

[4] 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. PMID: 26805758. DOI: 10.1002/ajh.24242.

[5] 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. PMID: 30181172. PMCID: PMC6238190. DOI: 10.1182/blood-2018-07-862334.

[6] Yu L, Shi M, Cai Q, et al. A novel predictive model for idiopathic multicentric Castleman disease: the international Castleman disease consortium study[J]. Oncologist, 2020, 25(11): 963-973. PMID: 32852137. PMCID: PMC7648372. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0986.

[7] Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4451-4463. PMID: 31408438. PMCID: PMC6763254. DOI: 10.1172/JCI126091.

[8] Sarosiek S, Shah R, Munshi NC. Review of siltuximab in the treatment of multicentric Castleman's disease[J]. Ther Adv Hematol, 2016, 7(6): 360-366. PMID: 27904739. PMCID: PMC5089324. DOI: 10.1177/2040620716653745.

[9] 张路, 李剑 . 罕见病 Castleman 病的靶向治疗药物司妥昔单抗 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(4): 299-304. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.04.001.

[10] 刘海玲, 范磊, 李建勇 . Castleman 病的诊疗进展[J]. 中华血液学杂志 , 2020, 41(8): 697-700. PMID: 32942829. PMCID: PMC7525180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.017.

[11] 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. PMID: 25042199. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70319-5.

[12] van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease[J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 30408-30419. PMID: 26327301. PMCID: PMC4745809. DOI: 10.18632/oncotarget.4655.

[13] van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(3): e209-e217. PMID: 32027862. DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30257-1.

[14] Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2005, 28(3): 221-230. PMID: 16129906. DOI: 10.1385/CRIAI:28:3:221.

[15] 陈航, 朱俪, 丁胜男, 等 . 司妥昔单抗/托珠单抗治疗 HHV-8 阴性多中心型 Castleman 病的疗效及安全性单中心回顾性分析 [J]. 中国医药指南, 2024, 22(31): 44-47. DOI: 10.15912/j.issn.1671-8194.2024.31.013.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）