

CASTLEMANOVA CHOROBA

(angiofolikulární hyperplázie uzlin)

Josef Karban

I. Interní klinika VFN a 1.LF UK Praha

OBSAH

- **Castlemanova choroba (CD) – základní informace**
 - Etiopatogeneze
 - Klasifikace
 - Klinický obraz

- **Kazuistiky**

BENJAMIN CASTLEMAN, 1906 - 1982



- Patolog „Massachusetts General Hospital“ v Bostonu.
- Jako první publikoval soubor pacientů s angiofolikulární hyperplázií uzlin.
- **Castleman B and Towne VW: *Case Records of Massachusetts General Hospital, Case 40231. NEJM, 1954;26:250***
- **Castleman B, Iverson L, Menendez VP. *Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Cancer. 1956;9:822–30***

CASTLEMANOVA CHOROBA

- Vzácná **neklonální „lymfoproliferace“** s variabilním průběhem i symptomatologií.
- Incidence v ČR není známa. V USA 6 500- 7700 případů na počet obyvatel a rok.
- Vyskytuje se v jakémkoli věku, nicméně nejčastěji **mezi 30 a 40 rokem**.
- Není rozdíl výskytu mezi muži a ženami.
- Převažuje **viscerální** adenomegalie, nejčastěji nitrohruční (70%).
- Může být i **extranodální postižení**: plíce, laryng, průšňí žlázy, pankreas, meningy, játra, slezina, svaly...

ETIOPATOGENEZE

- Není plně objasněna, nejspíše vliv více faktorů.
- Hyperaktivace imunitního systému s nadprodukcí prozánětlivých chemokinů a cytokinů ?
- Dysregulace cytokinové sítě, **nadprodukce IL-6**, zvýšená produkce VEGF...
- Imunitní reakce na virové infekty: **HHV-8, HIV**
- Autoimunity ? (SLE, revmatoidní artritída ...)
- Chronické zánětlivé procesy ?
- Asociované choroby: lymfomy, myelom, POEMS sy., paraneoplastický pemfigus, Kaposiho sarkom, amyloidóza, neuropatie ...

KLASIFIKACE:

- **Klinické dělení**
 - **Unicentrická forma** – postižena jedna nebo více uzlin stejné uzlinové lokalizace
 - **Multicentrická forma** – obvykle mnohočetná adenomegalie v různých lokalizacích, může být i extranodální postižení
- **Histopatologické dělení**
 - **Hyalinně-vaskulární typ** - nejčastější forma, obvykle asymptomatická, benigní
 - **Plasmocytární typ** - obvykle symptomatický, laboratorně zánětlivé změny, možnost maligní transformace
 - **Smíšený typ** (hyalinně vaskulární + plasmocytární typ)
 - **Plazmablastický typ** - obvykle u HIV+ nebo HHV-8+, agresivní průběh, špatná prognóza

KLINICKÉ DĚLENÍ

- **Unicentrická forma - 90%** případů, výskyt převážně u mladých jedinců kolem 30 let
 - Obvykle asymptomatický průběh, bez elevace zánětlivých parametrů a bez systémových příznaků.
 - Dle lokalizace a velikosti uzlin mohou být příznaky z útlaku okolních struktur.
 - Nejčastěji postiženy uzliny v **hrudníku (70%)**, dále v břiše (15%) a na (12%) krku.
 - Histologicky jde převážně o **hyalinně-vaskulární typ**, méně často plazmocytární či smíšený typ (do 10%).
 - **Dobrá prognóza**, léčbou volby je kompletní exstirpace postižené uzliny nebo paketu uzlin.
 - **5-leté přežití – 90%**

KLINICKÉ DĚLENÍ

- **Multicentrická forma (MCD)-10%** případů, obvykle ve věku 50 až 60 let, histologicky **plazmocytární nebo smíšený typ**, často spojena s imunodeficiencí.
 - Laboratorní změny: vysoká FW, CRP, polyklonální hypergammaglobulinemie, zvýšený ferritin, alterace jaterních testů, anemie, leukocytóza s neutrofilii, trombocytopenie, vysoký fibrinogen, nízký albumin ...
 - Symptomy: B symptomy (neinfekční horečky, noční pocení, hubnutí), únava, nevolnost, nechutenství, exantém, „flu- like“ příznaky...
 - Může být hepatosplenomegalie, extranodální postižení, výpotky.
 - **Špatná prognóza, 5-leté přežití: 62%**, refrakternost na léčbu, možnost transformace do lymfomu, možnou komplikací je i amyloidóza
 - Subtypy multicentrické formy:
 - **MCD asociovaná s HHV-8+**, obvykle i HIV+
 - **idiopatická MCD** (HHV-8 neg, HIV neg)
 - **TAFRO** subtyp iMCD: **T**rombocytopenia, **A**nsarca, **F**ever, **R**eticulin fibrosis BM, **O**rganomegaly

KAZUISTIKA 1.

- **Muž, *1979, v době dg. 37 let**

1. vyšetření na hematologické ambulanci I. int. kliniky VFN: 14.10.2016

- **Z anamnézy:**

- **RA:** nevýznamná

- **OA:**

2000 - lymfická borelióza, přeléčen ATB

Od 2006 - asthma bronchiale

2014 - operace pupeční kýly

Od 2014 sledován na endokrinologii pro thyreopathii - bez substituční terapie.

- **Abúzus:** Kuřák - cca od 15 let do 38 let, 5 - 10 cig/ den, alkohol nejuje
- **FA.** Ventolin inh. 1 vdech ráno a večer
- **AA:** negativní

KAZUISTIKA 1.

- **Nynější onemocnění :**
Poslední 4 roky **nejasné bolesti břicha** (klidové, pocity tlaku). Opakovaně vyšetřen na gastroenterologii, vždy skončeno u koloskopie (asi 2x - poslední 2013) s normálním nálezem. V srpnu 2016 pro dechové obtíže vyhledal svého pneumologa, který zajistil CT plic. Pro nejasný nálezu pod bránicí doporučeno CT břicha, dle kterého vyslovena suspekce na lymfom, proto odeslán na hematologické vyšetření.
- **Subj:** Občasné bolesti břicha bez závislosti na jídle. Chuť k jídlu byla dobrá, nehubnul. Tak 1x týdně měl řidší stolici (1 – 2x denně) bez patologických příměsí. Teploty nemíval. Poslední rok pozoroval celkově zvýšenou potivost během dne i v noci.
- **Obj:** PS:0, výška 170 cm, váha 76 kg, bez patologického nálezu (bez adeno a HSmegalie)

KAZUISTIKA 1.

Laboratorní nálezy

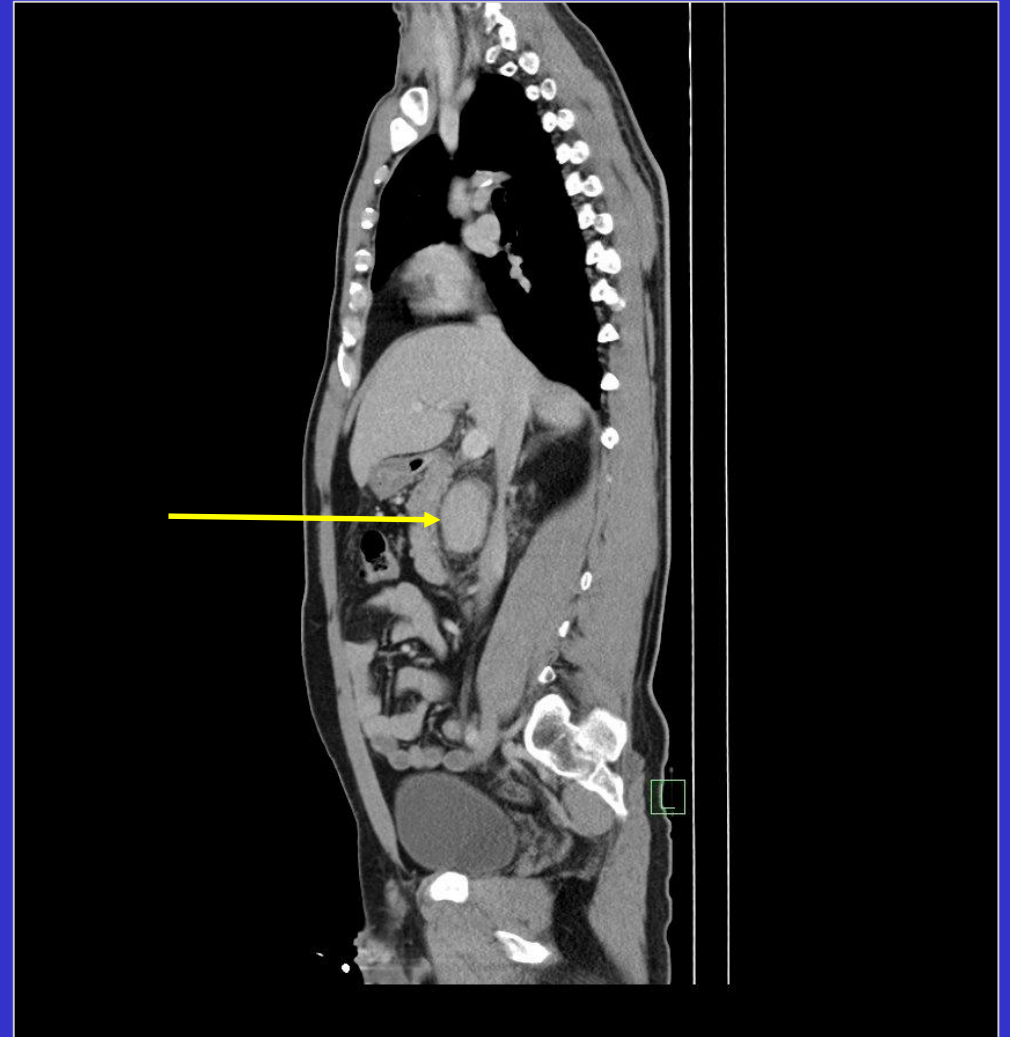
- **Výsledky z 14.10.2016:**
- **Sedimentace:** FW/1hod: 6, FW/2hod: 18,
- **Krevní obraz:** Leu: 6,94, Ery: 5,54, HB: 161, HTC: 0,467, MCV: 84,3, MCH: 29,1, MCHC: 345, RDW: 13,6, Plt: 295, MPV: 9,6, PCT: 0,280, PDW: 10,5, Dif.stroj. relativní: Ne: **78,4**, Ly: **9,9**, Mo: 9,5, Eo: 1,9, Ba: 0,3, Dif.stroj. absolutní: Ne abs.: 5,44, Ly abs.: **0,69**, Mo abs.: 0,66, Eo abs.: 0,13, Ba abs.: 0,02, Diferenciál manuální: **SEG: 77,4**, Tyč: 3,4, Ly: **13,0**, Mo: 4,8, Eo: 0,9, Ba: 0,5, Pop.změn ery.+leuk.1: text, Ostatní hematologie-: Nezralé granulocyty %: 0,1, Nezralé granulocyty abs.: 0,01, Nbl / 100 Leu: 0,00, Normoblasty abs. strojově: 0,00,
- **Biochemie:**
Minerály+Osmolalita: Na: 138, K: 4,5, Cl: 101, Ca: 2,38, P: 0,89, Mg: 0,75, Fe: 10,0, Dusíkové metabolity: Urea: 4,0, Kreat.: 79, Kys. moč.: **450**, Jaterní testy: Bilirubin: 5,8, **ALT: 1,04**, AST: 0,50, **GGT: 1,04**, ALP: 1,21, Enzymy: **LD: 2,3**, Bílkoviny: Albumin: 49,2, CB: 72,4, **CRP: 5,1**, Transferrin: 2,85, Saturace transferrinu: **15,4**, IgG: 9,1, IgA: 2,48, IgM: 1,49, ELFO bílkovin: Alb.%: 61,50, A1G%: 4,20, A2G%: 9,70, B1G%: 6,60, B2G%: 5,20, GG%: 12,80, Alb.: 44,5, A1G: 3,04, A2G: 7,0, B1G: 4,78, B2G: 3,8, GG: 9,27, A/G: 1,597, Ferritin: 109,0, Diabetický profil: Glykemie: **6,0**, Krev-tumor.markery: **Beta-2-mikro: 2,47**,

KAZUISTIKA 1.

CT vyšetření trupu z 22.12.2016

... Za hlavou pankreatu je patrná uzlinová masa velikosti 45x32mm se zastřením okolního tuku...

Závěr: Nález může odpovídat uvažovanému hematologickému onemocnění.



KAZUISTIKA 1.

PŘEHLED PROVEDENÝCH BIOPSÍ

1. Biopsie 01.11.2016:

- Histologický závěr: Málo reprezentativní vzorky zhmožděných lymfatických uzlin s **reaktivními změnami**, lymfoproliferaci ani jiný nádor neprokazujeme.

2. Biopsie 29.11.2016:

- Histologický závěr: V částce tukové tkáně, dle klinické části průvodky z tumoru retroperitonea paraduodenálně, nádorové struktury nenalezeny. Nalezen lipofagický granulom, pravděpodobně ve vztahu k předcházejícímu výkonu, dokumentovanému v biopsii B19363/16, kde **nádorová lymfoproliferace rovněž nenalezena.**

3. Biopsie 09.01.2017:

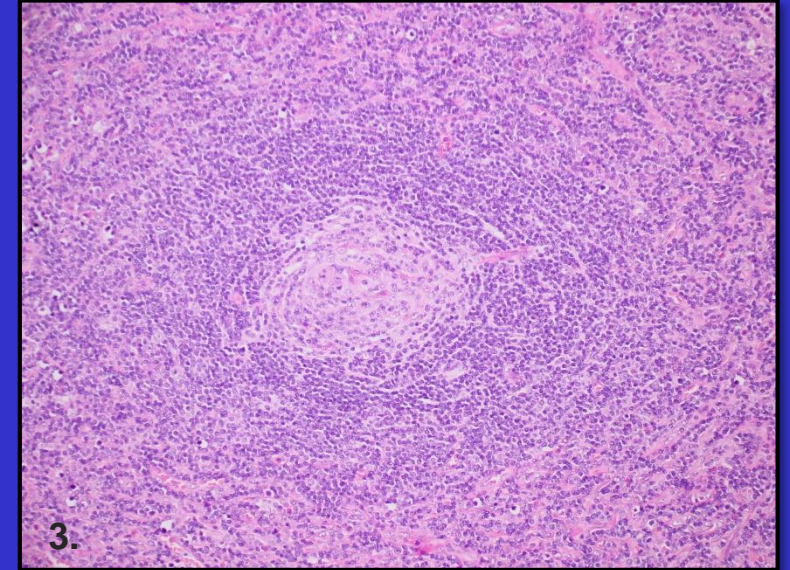
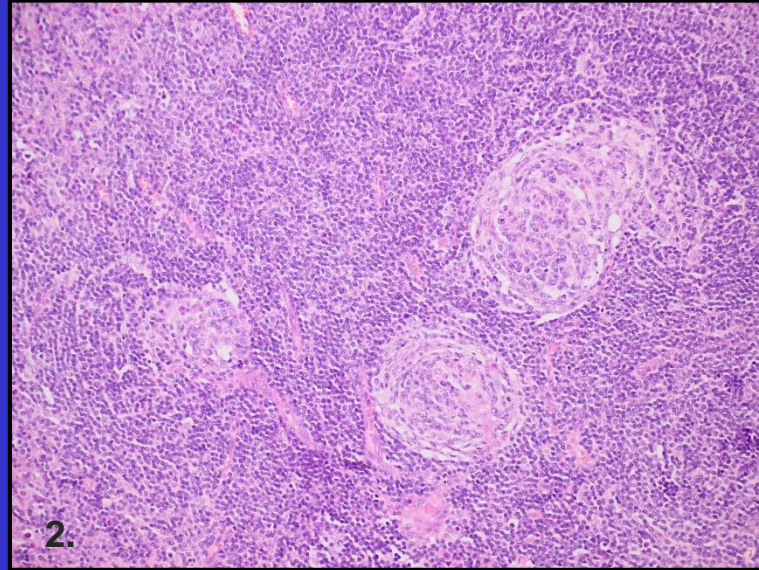
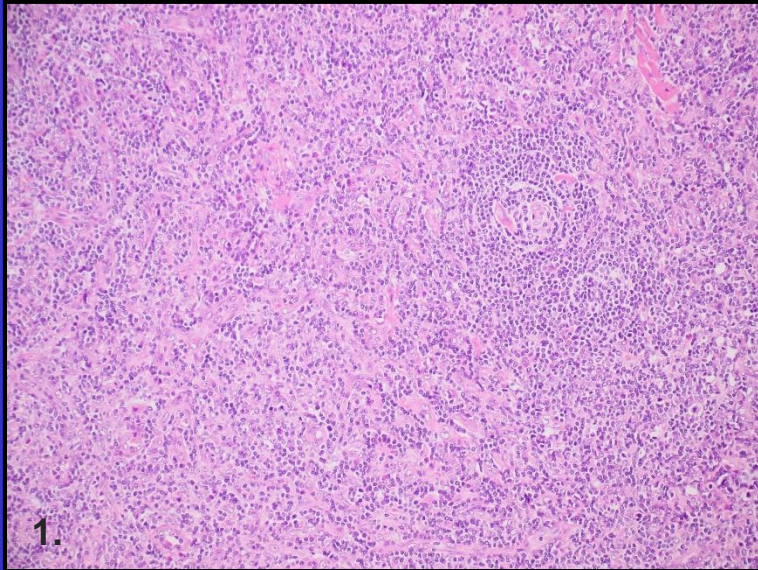
- Histologický závěr: V "core cut" biopsii abdominální masy zachyceny nepatrné fragmenty lymfatické tkáně, s výjimkou positivity antigenu CD23 v části B buněk tato **nevykazuje morfologické a imunofenotypické znaky, které by svědčily pro přítomnost lymfoproliferace či jiného nádoru** (antigen CD23 je exprimován především B-CLL/SLL, nelze ovšem vyloučit arteficiální falešnou pozitivitu). Hodnocení je výrazně limitováno malým množstvím materiálu, doporučujeme zvážit rebiopsii.

4. Biopsie 27.02.2017: totální exstirpace tumoru 80 x 47 x 25 mm s uzlinou 55x45x22 mm

- Histologický závěr: V lymfatické uzlině z oblasti pankreatu je **hyalinně vaskulární typ Castlemanovy choroby.**

KAZUISTIKA 1.

HISTOLOGICKÝ NÁLEZ Z POSLEDNÍ BIOPSIE



1. B3710-18 HE 200x 01: interfolikulární zóna rozšířená výrazně proliferujícími větvcími se cévami s vysokým endotelem (vpravo atrofické zárodečné centrum)
2. B3710-18 HE 200x 02: tři atrofická zárodečná centra obklopena jednou širokou plášťovou zónou
3. B3710-18 HE 200x 03: zárodečné centrum kolmo penetrováno cévou (struktura vzhledu lízátka), lymfocyty plášťové zóny se řadí koncentricky (cibulovitě)

KAZUISTIKA 1.

Dg. souhrn:

Castlemanova choroba, hyalinně vaskulární typ, unicentrická forma, HHV-8 neg, dg. 9.3.2017

- lymfadenomegalie (48x59x37 mm) za hlavou pankreatu, histologické vyšetření KD negat.
- st.p. laparoskopické biopsii nitrobřišního tu. masy, 1.11.2016, rebiopsie 29.11.2016 - obě diagnosticky nepřínosné
- st.p. CT navigované punkční biopsii tu. masy, 9.1.2017 - diagnosticky nepřínosná
- st.p. **kompletní** exstirpaci uzlinové masy (55 x 45 x 22 mm) za pankreatem s **kurativním efektem**, 27.2.2017

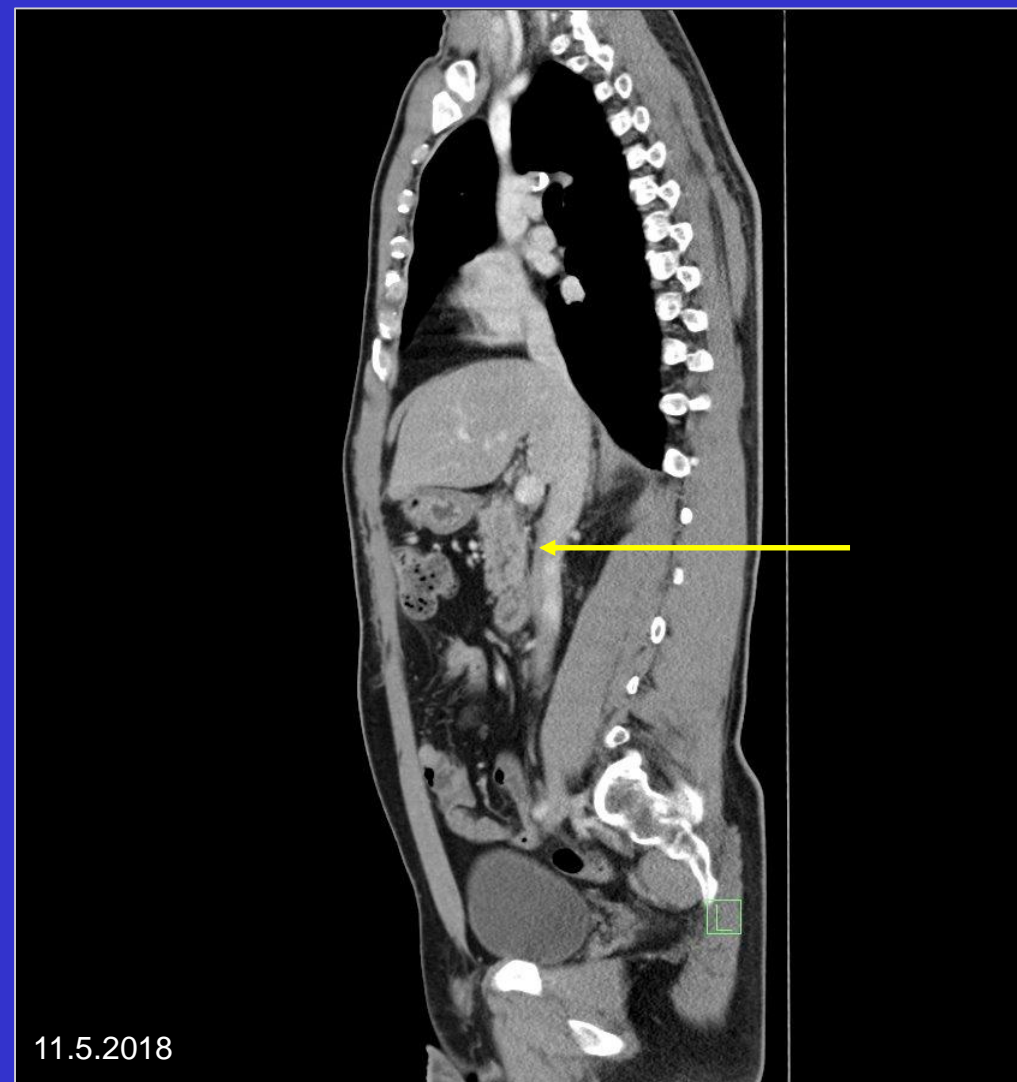
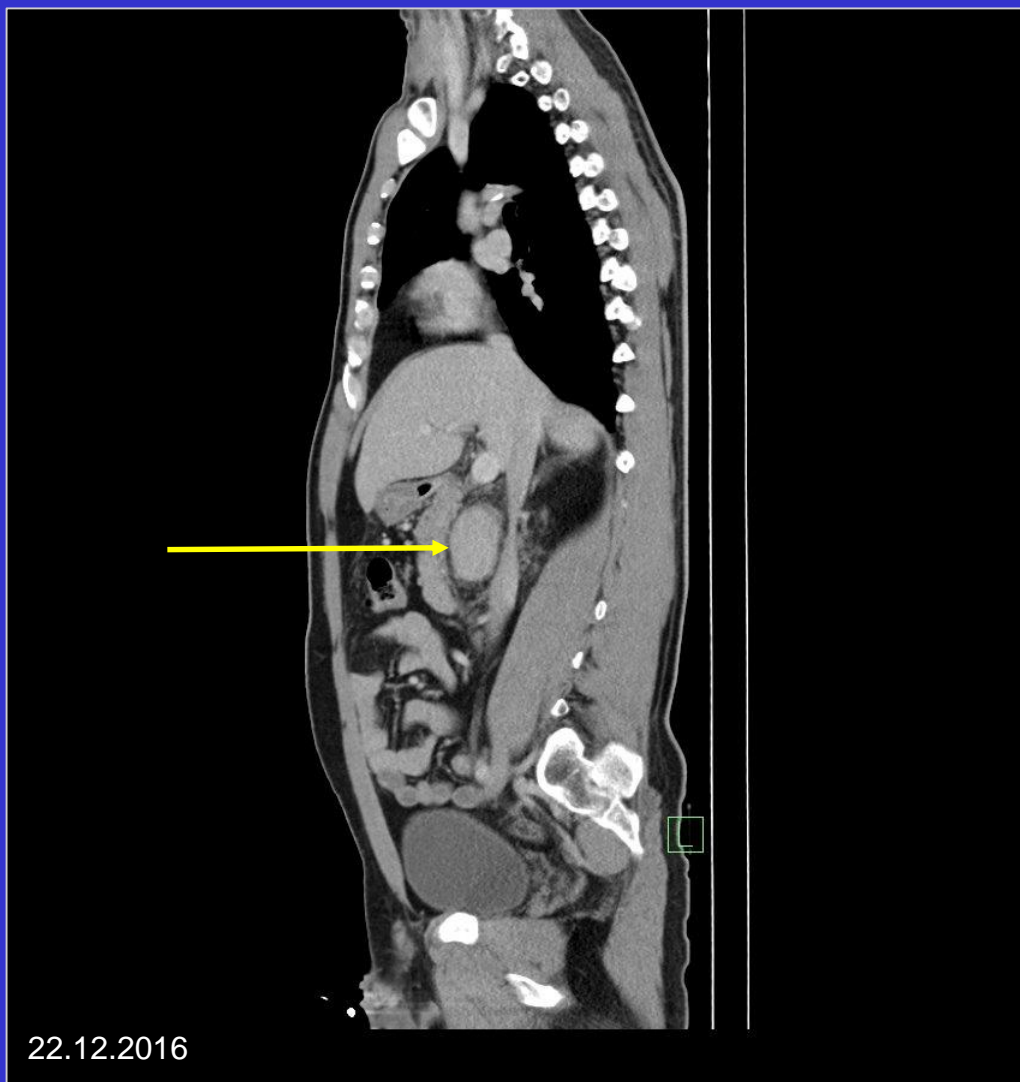
histologicky prokázána **Castlemanova choroba - hyalinně vaskulární typ**

Restaging po operaci: 25.5.2017 + 11.5.2018 - kontrolní CT **trvá remise nemoci**

Ostatní dg:

- Astma bronchiále
- Struma, eufunkční
- Steatofibróza jater s alterací jaterních testů
- Divertikulóza tračníku
- Hypercholesterolemie zatím bez terapie
- St.p. operaci umbilikální hernie
- St.p. operaci kýly v jizvě, 6.3.2018

KAZUISTIKA 1. POROVNÁNÍ CT NÁLEZŮ PŘED A PO OPERACI.



KAZUISTIKA 2.

- Muž, *1954, v době dg. 57 let
- 1. vyšetření u nás 20.7.2011

Z anamnézy:

- **OA:**
 - Ve 12 letech po úraze splenektomie, dále v dětství časté angíny, v 16 letech odstraněny krční mandle, spálu ani revmatickou horečku neměl.
 - 1985 po úraze zlomeniny pravého hlezna, humeru.
 - 2000-2001 operace křečových žil na pravé noze, revize v r. 2006. Před operací několikrát povrchový žilní zánět.
- **AA:** negativní.
- **FA:** Prednison 20mg 1-1-0 tbl., Furon 40 mg 1/2-0-0 tbl., Milurit 300 mg 1-0-0tbl., Nolpaza 40 mg 1-0-0 tbl., Fraxiparine 0.4 ml inj. 1 amp. s.c. á 24 hod.,

KAZUISTIKA 2.

- **Nynější onemocnění:**
- Počátkem dubna 2011 **příznaky virózy – horečky nad 38,5°C, kašel, celková slabost, rozlámanost**. Předepsána ATB, která nesnášel - zažívací obtíže. Horečky přetrvávaly. Po neúspěšných vyšetřeních skončil na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce. Infekční etiologie nezjištěna. Vstupně adenomegalie vlevo na krku, v pravé axile a pravém třísele. Doplněné **CT vyšetření** (19.5.2011) potvrdilo **vícečetnou lymfadenomegalii do 42mm (periferní i viscerální)**. Dne 6.6.2011 provedena exstirpace uzliny z levé axily. Histologicky prokázána **Castlemanova choroba smíšený typ**. Pro přetrvávající **teploty a noční pocení nasazeny kortikoidy (Prednison tbl. 40mg/den)** a nemocný byl přeložen (17.6.2011) na Onkologickou kliniku FN Motol, kde provedena **punkce ascitu**, pokračováno ve steroidech se zlepšením stavu. Nově výsev exantému nejprve charakteru urtiky na levé straně krku, krupičkovitý exantém na přední straně hrudní, při topické a pokračující kortikoidní léčbě ústup nalezu. V laboratoři známky renální insuf. a koagulopatie, hematologem hodnocena jako konzumpční, přidán Fraxiparine 0.4. Z onkologie FN Motol propuštěn 1.7.2011. K další léčbě odeslán na naši hematologickou ambulanci.

KAZUISTIKA 2.

- První vyšetření u nás 20.7.2011.
- **Subj:** Slabost ze svalové atrofie, ale má vycházky, chodí ven a opět se dostává do formy. Teploty, noční pocení ani hubnutí již neudával (celkem cca 8 kg od dubna 2011). Chuť k jídlu velmi dobrá (při Prednisonu), stolice a močení bez problémů. Dýchá se dobře, kašel není, bolesti na prsou, bolesti břicha nejsou.
- **Objektivní nález:** Váha 80 kg výška 176 cm, tělesný povrch 1.98 m², BMI = 28.8 kg/m². Při vědomí, orientován, spolupracuje, pohyblivý. Normostenický. Bez ikteru a cyanosy, eupnoe, hydratován, bez eflorescencí, bez krvácení.
- Hlava - inervace v normě. Oční štěrby symetrické, bulby středem, pohyblivé, spojivky růžové, sklery šedé, zornice izo, reagují. Jazyk růžový, vlhký, středem, hrdlo klidné. Krk - **Na pravé straně krku uzlinka do 1 cm.** Štítnou žlázu nehmatám. Žilní náplň v normě, karotis tepou sym., bez šelestů. **Axily oboustranně s uzlinami - vlevo zatvrdnutí po extirpaci uzliny, pod ní reziduum cca 3 cm, vpravo 2 uzliny - do 3 cm a do 2 cm, v obou nadklíčcích hráškovité uzlinky do 1 cm.** Plíce - poklep plný, jasný, dýchání čisté, sklípkové. Srdce - Akce pravidelná, P 64/min, TK 130/82, 2 ozvy ohraničené. Páteř - bez poklepové bolestivosti a paravertebrálních kontraktur. Rozvíjí dobře. Břicho - měkké, prohmatné, hepar narazí, stp. splenektomii. Klidná jizva po horní střední laparotomii a subkostálním řezu vlevo. Rezistence nehmatám, bederní krajiny klidné. **Uzliny v třísech oboustranně hráškovité (?)** DK s mírnými perimaleolárními otoky, Hommans neg, hluboká palpace lýtek nebolestivá, perif. pulsace symetricky hmatné. Orientační neurol. nález v normě.

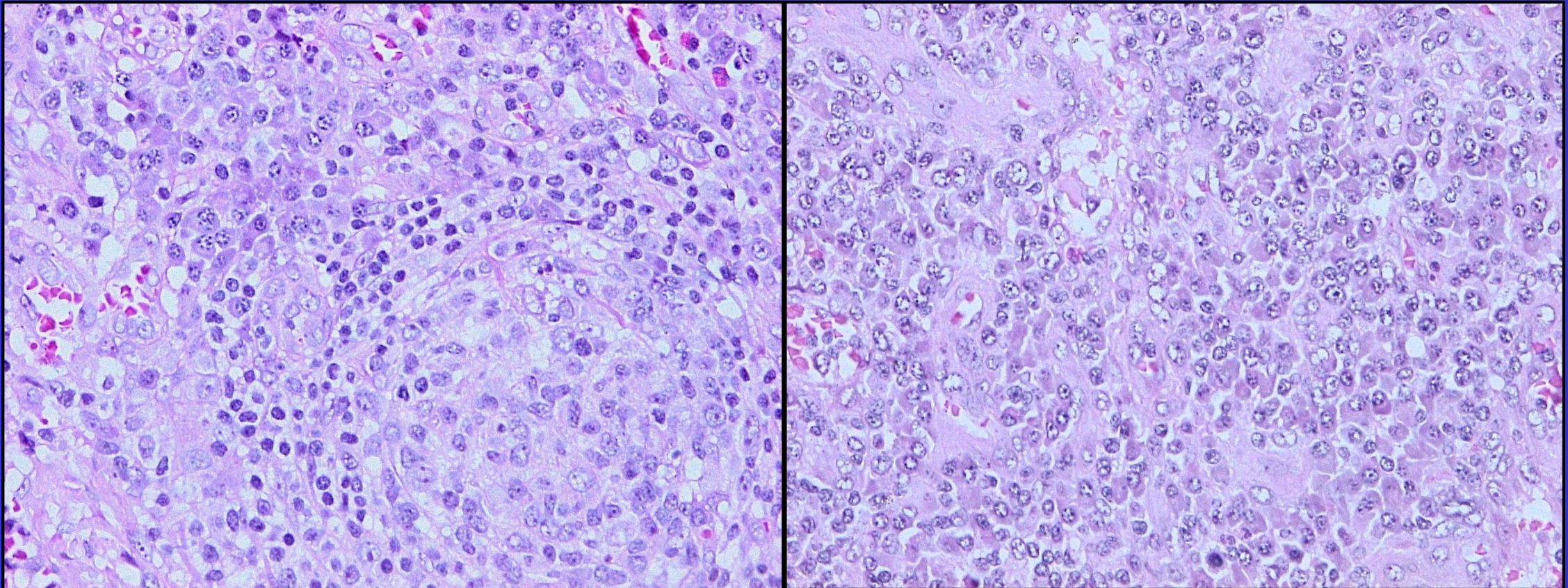
KAZUISTIKA 2.

LABORATORNÍ NÁLEZY

- **Výsledky z 17.6.2011**, z hospitalizace ve FN Motol:
- **Krevní obraz-perifer**: Leu: **29,6**, Ery: 3,95 **HB: 103**, HTC: 0,302, MCV: 79, MCH: 26,1, MCHC: **33.0**, RDW: **18,3**, Plt: 253, MPV: 9,3, PCT: 0,234, PDW: 18,3, Dif.stroj. relativní: **Ne: 75,4**, Ly: 17,6, Mo: 7,0, Eo: 0, Ba: 0
- **Biochemie**: Minerály+Osmolalita: Na: 137,0, **K: 5,4**, Cl: 9109,0, Ca: 1,97, Dusíkové metabolity: **Urea: 21,7**, **Kreat.: 212,0**, **Kys. moč.: 705,0**, Jaterní testy: Bilirubin: 4,0, ALT: 0,17, AST: 0,38, GGT: 0,55, ALP: 1,33, Enzymy: **LD: 4,4**, Bílkoviny: Albumin: **26**, CB: 72,1; **CRP: 42,4**, ELFO bílkovin: Alb.%: **31,2**, A1G%: 7,1, A2G%: 13,4, BG%: 8,5, **GG%: 39,8**, Krev-tumor.markery: **Beta-2-mikro: 12,7**,

KAZUISTIKA 2.

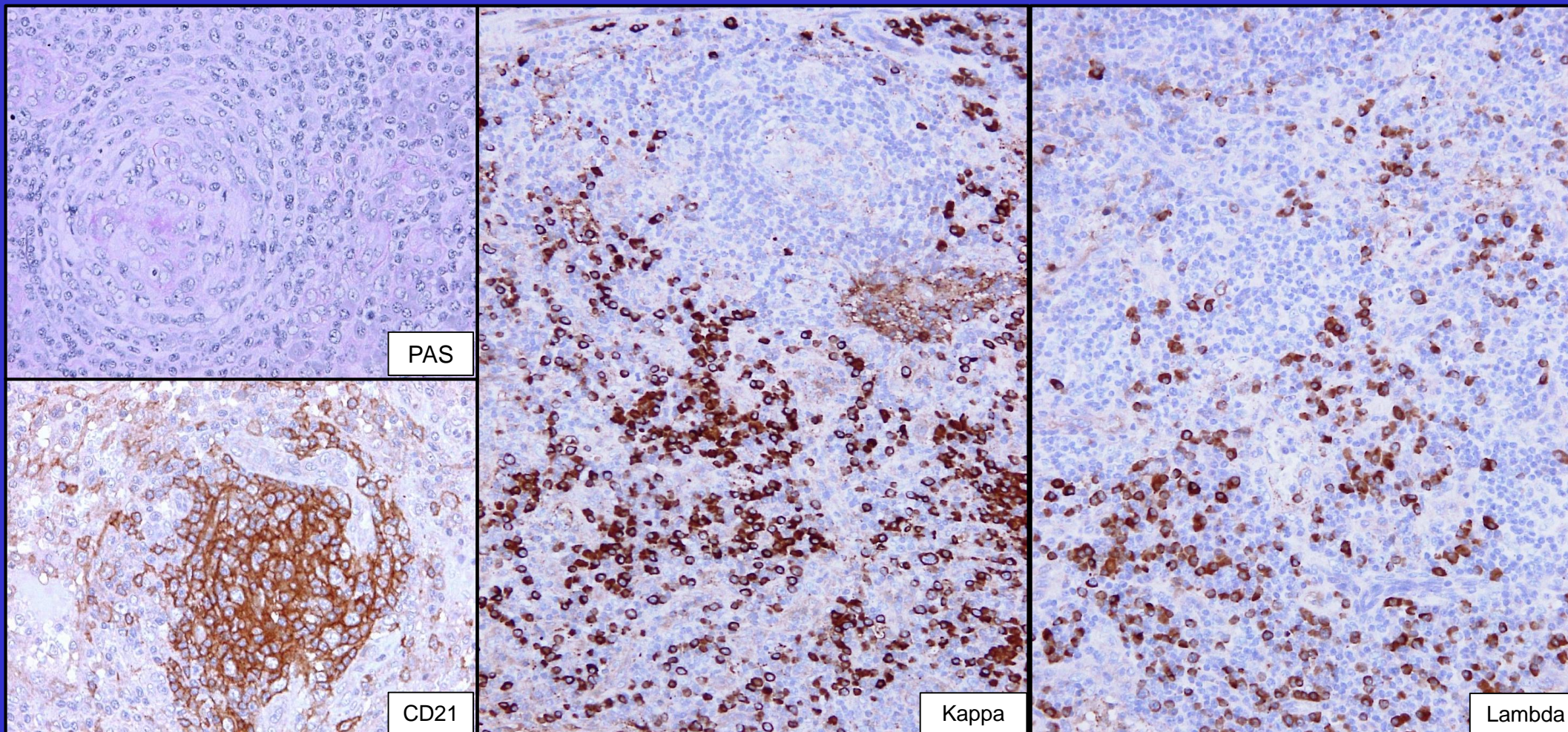
HISTOLOGICKÝ NÁLEZ V EXSTIRPOVANÉ UZLINĚ Z 6.6.2011.



Závěr: Nenádorová lymfadenopatie s morfológickými rysy Castlemanovy choroby, nejspíše smíšeného (plazmocelulárního a hyalinně-vaskulárního) typu.

KAZUISTIKA 2.

IMUNOHISTOCHEMICKÝ NÁLEZ



KAZUISTIKA 2.

Dg. závěr:

Castlemanova choroba,

histologicky smíšený typ (hyalinně vaskulární a plazmocelulární),

idiopatická multicentrická forma, HHV-8 neg., HIV neg. dg. 6/2011.

Lymfadenopatie PET+: vpravo na krku, v nadklíčcích, v obou axilách, v oblasti bifurkace aorty, parailicky a v tříslech

KAZUISTIKA 2.

- **Další významné diagnózy:**
- St.p. akutní abscedující divertikulitidě sigmoidea s perforací, 9.1.2019 řešeno resekci rectosigmatu s kolorektální anastomózou, laparotomie hojena per sekundam
- St.p. APPE a operace umbilikální hernie, 9.1.2019
- St.p. akutním srdečním selháním při tachykardií indukované KMP 11/2011, EFLK 44%, časná normalizace syst. funkcí LK
- St.p. rekurenci akutního srdečního selhání 8-9/2012, EFLK 35-40% dle echa 9/2012, dle echa 12/2012 normalizace syst. funkce LK-etilogicky myokardiální postižení při progresi Castlemannovy choroby
- Perzistující flutter síní, st.p. RFA CTI 11/2011 od r. 2012 dlouhodobě stabilní SR, 12/2012 ukončena antikoagulační léčba
- Stp. Pneumocystové pneumonii, 26.10.2011
- St.p. alergické reakce s Stevens-Johnsonovým- Lyellovým syndromem v.s. po Biseptolu, 6/2012
- St.p. respirační insuficienci kombinované etiologie, koagulopathie charakteru DIC, 12.7.2012
- Recidivující atypický exantém, vs. alergická reakce na analgetikum (Novalgin)
- Osteopenie při dlouhodobém užívání kortikoidů,
- Fractura radii dist. I. sin. aperta, stp. osteosyntese 4.10.2013
- Stp. úrazu pravého lokte, operace, komplikace v ráně
- Levostranná omarthróza, impingement syndrom, po artroskopii a vyčištění ramenního kloubu
- Stp. implantaci endoprotézy - pravé koleno
- Stp. splenektomii (po úraze) v dětství
- **Alergie na rituximab, cotrimoxazol, novalgin, diclofenac**

KAZUISTIKA 2.

PŘEHLED TERAPIE:

Primoterapie:

1. linie léčby: **monoterapie kortikoidy** (Prednison tbl.), dosaženo parciální remise, 7/2011
2. linie léčby: **st.p. 4x Mabthera** (rituximab) 375 mg/m² .i.v. á týden 12.8.-30.9.2011,
- dosaženo snížení metabolické aktivity postižených uzlin, trvá **parciální remise**, alergická reakce na rituximab

1. relaps 10/2011

Stp. **1x CHOP** 26.10.2011, pro kardiologické komplikace změna za **CEOP cca 5x** 16.11.2011 - 8.2.2012
- dosaženo **kompletní morfologické i metabolické remise**

2. relaps 6/2012 - dle PET/CT – generalisovaná PET+ lymfadenomegalie - max 4,5 cm, B-symptomy,

Stp. pulzu Dexamethasonu 4x40 mg/den 12.-15.7.2012 s dobrým efektem

RoActemra inj (Tocilizumab= anti IL6R) 640 mg i.v. á 14 dnů, léčba od 20.7.2012, trvá dosud, poslední aplikace 6.3.2019
- dosaženo parciální remise 10/2012

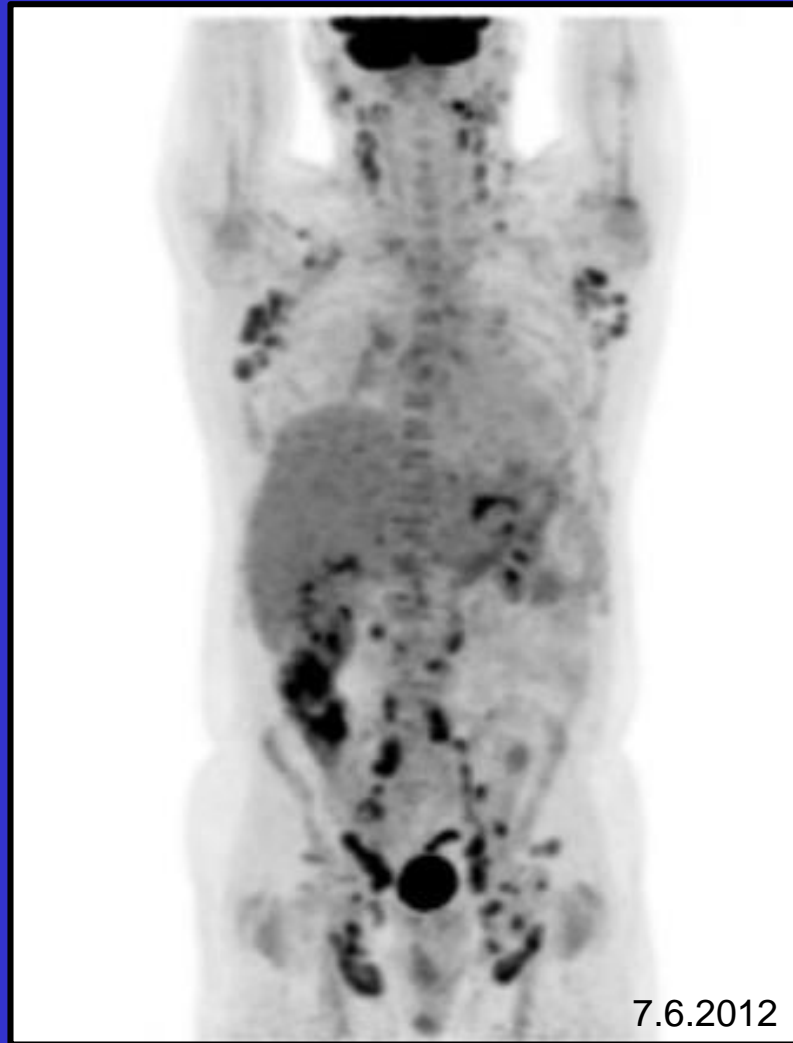
3. relaps 4/2013 – progrese adenomegalie dle PET/CT

RoActemra + Prednison tbl. 40mg/ den, pozvolná detrakce dávky (17.4.2013 – 21.12.2016)

- 10/2013 opět parciální remise onemocnění,
- 12/2014 dosaženo **kompletní remise, která dosud trvá**, interval mezi aplikacemi RoActemry prodlužen na 90 dnů

KAZUISTIKA 2.

Porovnání PET/CT nálezů před léčbou RoActemrou a s posledním vyšetřením



CASTLEMANOVA CHOROBA – NEMOC MNOHA TVÁŘÍ !!!



DĚKUJI ZA POZORNOST !!