

# Choroba Castlemana – opis przypadku

## Castleman's disease – case report

ANTONI BRUZGIELEWICZ<sup>1/</sup>, MAGDALENA HAMERA-SŁYNARSKA<sup>1/</sup>, EWA OSUCH-WÓJCIKIEWICZ<sup>1/</sup>,  
BOGNA ZIARKIEWICZ-WRÓBLEWSKA<sup>2/</sup>, KAZIMIERZ NIEMCZYK<sup>1/</sup>

<sup>1/</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2/</sup>Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Choroba Castlemana to rzadko występujący przerost węzłów chłonnych o niejasnej etiologii i patogenezie. Zwykle ujawnia się jako pojedynczy, wolnorosnący guz, zlokalizowany w śródpiersiu. Istnieje również postać wieloogniskowa choroby. Autorzy przedstawiają przypadek 21-letniej chorej z guzem Castlemana, zlokalizowanym na szyi. Guz szyi był jedynym objawem choroby. Pacjentka leczona była operacyjnie. Zgodnie z wynikiem badania histopatologicznego rozpoznano postać naczyniowo-szklistą choroby Castlemana. W okresie roku po obserwacji nie stwierdzono wznowy.

Przedstawiono istniejące hipotezy dotyczące etiologii i patogenyzy choroby, zasad diagnostyki i leczenia oraz rokowanie w chorobie Castlemana. W przypadku postaci ograniczonej choroby, usunięcie guza jest leczeniem z wyboru i rokowanie jest dobre. Postać wieloogniskowa, która dotyczy głównie węzłów powierzchownych, ma bardziej agresywny przebieg, a rokowanie jest niepewne. Nie ustalono optymalnego postępowania dla postaci wieloogniskowej, lecz wiadomym jest, że leczenie chirurgiczne jest niewystarczające.

**Słowa kluczowe:** choroba Castlemana, limfadenopatia, bezobjawowy guz szyi, szyja

Castleman's disease is uncommon lymphadenopathy of unknown etiology and pathogenesis. Usually, it occurs in the form of a solitary slow growing mass, classically situated in mediastinum, although it may appear as a multifocal. The authors present a case of 21-year old female patient with Castleman's disease in the neck region. The only symptom was tumour of the neck. The tumour was excised and histological examination showed a hyaline-vascular type of Castleman's disease. One year after the surgery there have been no signs of recurrence of the disease.

The authors discuss the etiology and pathogenesis, diagnostics, treatment and prognosis in Castleman's disease. All cases of localized form of the disease, mostly hyaline-vascular type, occur usually in young population and the prognosis after surgical excision is good. In multifocal type, where superficial nodes are affected, the disease is more aggressive and the prognosis is poor. No optimal procedure has been established for the multifocal type of the disease, while surgery alone is known to be insufficient.

**Key words:** Castleman's disease, lymphadenopathy, asymptomatic neck mass, neck

© Otorynolaryngologia 2007, 6(1): 55-59

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 21.11.2006

Zakwalifikowano do druku: 16.03.2007

**Adres do korespondencji / Address for Correspondence**

Antoni Bruzgielewicz

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. 022 599 10 12, fax: 022 599 25 23, antek@amwaw.edu.pl

## WSTĘP

Choroba Castlemana jest to rzadko występujący rodzaj przerostu węzłów chłonnych. W literaturze spotyka się wiele terminów określających tę jednostkę chorobową: olbrzymi lub naczyniowo-grudkowy przerost węzłów chłonnych, łagodny chłoniak olbrzymi, hamartoma węzłów chłonnych [1].

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie etiologii i patogenyzy choroby [2]. Pierwszy raz została ona opisana w 1956 roku przez Castlemana i wsp., u 13 chorych jako powiększenie węzłów chłonnych ograniczone do śródpiersia [3]. Klinicznie

obecnie wyróżnia się postać zlokalizowaną i wieloogniskową. Najczęstszym miejscem lokalizacji choroby jest śródpiersie; głowa i szyja zajmują drugie miejsce. Przedstawiony przypadek guza szyi jako postaci zlokalizowanej choroby Castlemana jest okazją do podsumowania obecnej wiedzy na ten temat.

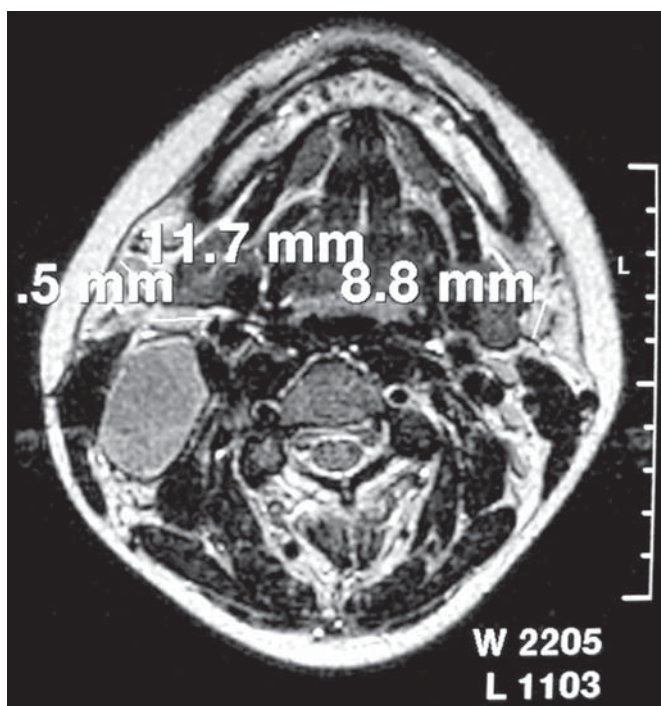
## OPIS PRZYPADKU

21-letnia chora została przyjęta do Kliniki Otolaryngologii z powodu guza na szyi po stronie prawej, który od roku powiększał się, nie powodując żadnych dolegliwości bólowych. Dwa miesiące

wcześniej, w innym ośrodku, u chorej wykonano biopsję otwartą guza. Wynik badania histopatologicznego: guz Castlemana, postać naczyniowo-szklista.

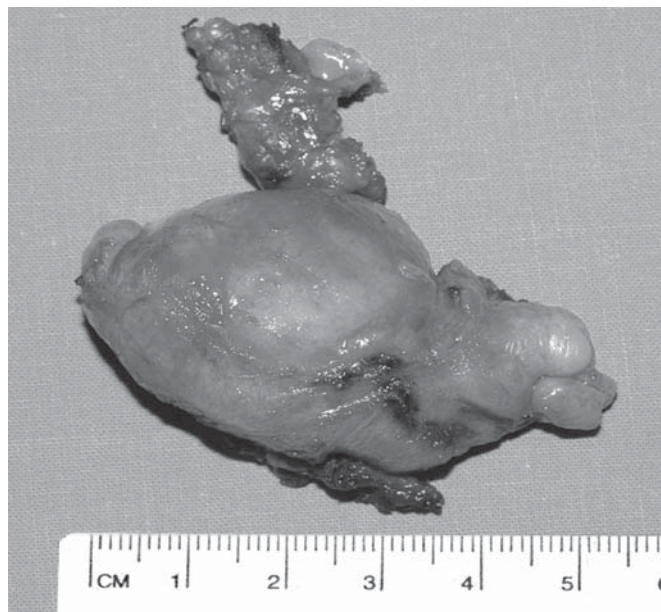
W dniu przyjęcia chora była w stanie ogólnym dobrym, nie zgłaszała istotnych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz szyi po stronie prawej, zlokalizowany poniżej kąta żuchwy, o średnicy 5 cm, twardy, niebolesny, trudno przesuwalny, skóra nad nim była niezmienniona. Pozostałe węzły chłonne szyi w badaniu palpacyjnym niepowiększone.

Wyniki badań laboratoryjnych krwi, radiogram klatki piersiowej oraz badanie tomograficzne jamy brzusznej były prawidłowe. Badanie rezonansem magnetycznym pokazało po stronie prawej, nieco poniżej kąta żuchwy, węzeł chłonny powiększony do 20x34x44 mm, jednorodny, ulegający intensywnemu, jednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu (ryc. 1). Poza tym obustronnie na szyi obecne były liczne drobniejsze węzły chłonne do 12-13 mm.



Ryc. 1. Guz w obrazie rezonansu magnetycznego

Chora zakwalifikowana została do leczenia operacyjnego. Wykonano wycięcie guza. W miejscu uprzedniego pobrania tkanek toczył się proces zapalny, a preparację guza utrudniały liczne zrosty. Guz usytuowany był bocznie od naczyń szyjnych, przylegał jednak ściśle do żyły szyjnej. Guz usunięto w całości (ryc. 2). Chora otrzymywała w okresie okołoperacyjnym przez 7 dni ceftriakson (1g/24h) we wstrzyknięciach dożylnych. Rana wygoiła się prawidłowo.



Ryc. 2. Usunięty guz

Wynik badania histopatologicznego potwierdził istnienie choroby Castlemana, postaci naczyniowo-szklistej w usuniętym guzie oraz w niektórych drobnych węzłach chłonnych. Część pozostałych usuniętych węzłów chłonnych zmieniona była odczynowo, wykazywała odczyn mieszany z obu stref limfocytów B i T oraz zatok. Chora pozostaje od roku pod opieką poradni przyklinicznej, nie stwierdza się cech nawrotu choroby.

## ETIOLOGIA

Choroba Castlemana to rzadko występujący łagodny przerost węzłów chłonnych. Opisywane są zwykle pojedyncze przypadki, bądź niewielkie grupy chorych [4,5].

Etiologia choroby jest niejasna. Charakterystyczne, odczynowe powiększenie węzłów chłonnych może być wynikiem przewlekłej stymulacji antygenami. Patogenezę tej choroby łączy się z infekcją wirusem Epsteina-Barr, toksoplazmą lub mykobakterią [1,2]. Wśród czynników sprawczych wymienia się obniżenie odporności immunologicznej i autoimmunizację [6-8]. Wieloogniskowa postać tej choroby łączy się patogenetycznie z obecnością wirusa herpes typ 8 (HHV-8). Wirus ten jest również wykrywany u chorych na AIDS oraz niektóre chłoniaki, także w związanym z AIDS mięsaku Kaposiego [9,10].

## PATOGENEZA I HISTOPATOLOGIA

Rozważa się zaburzenia rozwoju i wzrostu węzłów chłonnych [11]. Stwierdzono grudkową dysplazję komórek dendrytycznych, zależność od

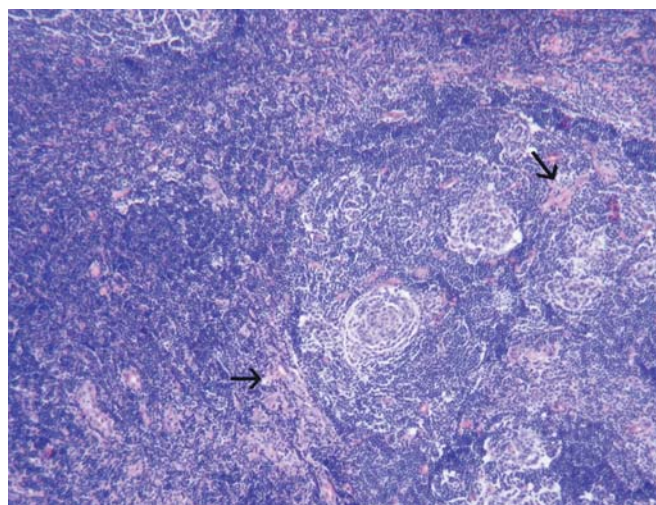
cytokin np. interleukiny 6 (IL-6) i nadmierną produkcję cząsteczek adhezyjnych. Nasiloną produkcją IL-6 przez zmienione węzły chłonne uważana jest za zasadniczą w patogenezie tej choroby [12,13]. IL-6 bierze udział w proliferacji i dojrzewaniu limfocytów B w kierunku produkujących immunoglobuliny plazmacytów. Uważa się, że jest ona odpowiedzialna za objawy ogólnoustrojowe, które występują przede wszystkim w postaci wieloogniskowej. Niektórzy zaliczają postać jednoogniskową choroby do zaburzeń rozwojowych (hamartoma).

Mikroskopowo wyróżniamy trzy typy histologiczne choroby: naczyńniowo-szklistą i plazmatyczno-komórkową, opisane w 1969 roku przez Flenndringa i Schillinga [14] oraz postać przejściową (mieszaną), opisaną trzy lata później przez Kellera i wsp [1].

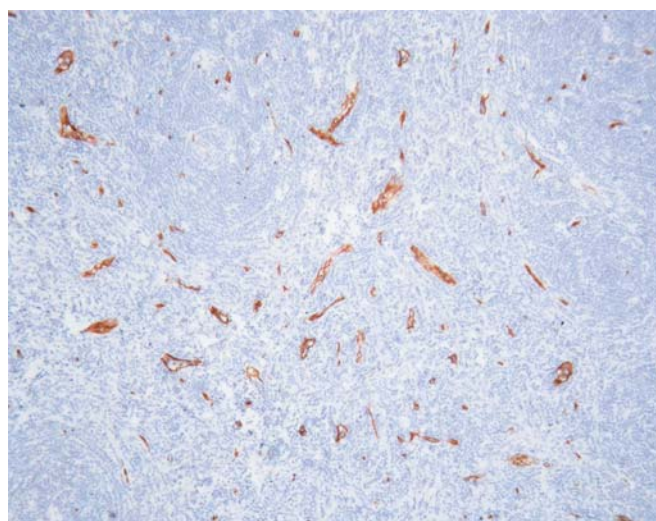
Najczęściej (w 91%) występująca jest postać naczyńniowo-szklista, która charakteryzuje się znaczną proliferacją małych naczyń krwionośnych w przestrzeniach międzygrudkowych. Charakterystyczne jest obfite szkliwienie i włóknienie ścian tych naczyń. Grudki chłonne są okrągłe, różnej wielkości, z zanikającymi ośrodkami rozmnażania. Naczynia centralne ośrodków są zachowane, ale o pogrubiałych ścianach (ryc. 3 i 4).

Postać plazmatyczno-komórkowa charakteryzuje się obecnością znacznie zwiększonej ilości komórek plazmatycznych w okolicy międzygrudkowej oraz przyzatokowej. Ośrodki rozmnażania są zwykle pobudzone, rozsiane na całej powierzchni, o normalnym wyglądzie. Istnieje hipoteza, że postać plazmatyczno-komórkowa jest początkowym, aktywnym stadium choroby, podczas gdy postać naczyńniowo-szklista jest ostatecznym zejściem zmian [14]. Inna teoria to propozycja traktowania obu postaci jako odrębnych jednostek chorobowych.

Specyficzny obraz histopatologiczny zmian w obu postaciach choroby nie jest dla nich swoisty. Należy go różnicować z limfadenopatią w AIDS, zmianami w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w chorobie Sjögrena, w nadwrażliwości na fenytoinę, w stanach immunosupresji jatrogennej [15]. Podobne, zmiany histopatologiczne w chorobie Hodgkina są przyczyną błędów diagnostycznych [16]. Z tego powodu niezwykle ważny jest przekaz informacji na temat klinicznego obrazu choroby, którego oczekuje tu specjalista patomorfolog.



Ryc. 3. Obraz histopatologiczny choroby Castlemana. Kilka zanikowych ośrodków rozmnażania w grudce chłonnej oraz szkliste złogi (strzałka)



Ryc. 4. Obraz histopatologiczny choroby Castlemana. Liczne naczynia. Barwienie immunohistochemiczne w CD34

## KLINIKA

Klinicznie istotne jest rozróżnienie postaci zlokalizowanej i wieloogniskowej tej choroby. Postać wieloogniskowa, opisana przez Leibetsedera i Turnera ok. 30 lat temu, jest bardzo rzadka i dotyczy wielu węzłów, często w odległych okolicach ciała [17]. Powiększone węzły chłonne najczęściej znajdują się w krezce, przestrzeni zaotrzewnowej, a także narządach limfatycznych [1,2]. Postać ta jest uważana obecnie za potencjalnie złośliwy rozrost limfatyczny. Obserwuje się związek epidemiologiczny i etiologiczny tej choroby z zespołem POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal proteinemia, skin changes* – polineuropatia, powiększenie narządów mięszowych, en-

dokrynopatia, gammadia monoklonalna, zmiany skórne), z osteosklerotyczną postacią szpiczaka mnogiego (*osteosclerotic myeloma*), mięsakiem Kaposiego i AIDS. Chorzy na wieloogniskową postać choroby mają zaburzenia odporności i spowodowane tym zwiększone ryzyko rozwoju infekcji i nowotworów, zwłaszcza chłoniaków. Objawy choroby przypominają infekcję wirusową: osłabienie, gorączka, utrata wagi i apetytu, poty. W badaniu przedmiotowym, obok powiększenia węzłów chłonnych, stwierdzić można hepato- i splenomegalię oraz wysypki skórne, a w badaniach laboratoryjnych: anemię, hypoalbuminemię, hypergammaglobulinemię oraz leukopenię i trombocytopenię [1]. Ta postać choroby występuje częściej u kobiet, a szczyt zachorowań przypada na piątą dekadę życia (średnia 57 lat) [18].

Wieloośrodkowa postać choroby Castlemana ma agresywny przebieg i wątpliwe rokowanie, pomimo leczenia połowa chorych umiera w ciągu 26-30 miesięcy. Leczenie tej postaci choroby jest najczęściej skojarzone: chemioterapia, sterydoterapia i radioterapia. Opisana w literaturze chemioterapia oparta była na cyklofosfamidzie i azatioprynie, a sterydoterapia, z zastosowaniem prednizonu, pozwalała na uzyskanie czasowej remisji [19-21].

Postać zlokalizowana zwykle ujawnia się jako pojedynczy guz, znajdujący się w śródpiersiu, na szyi, w przestrzeni zaotrzewnowej lub w dole pachowym. Rzadko są to guzy mnogie. Choroba Castlemana głowy i szyi najczęściej jest samotnym guzem umiejscowionym dośrodkowo od mięśnia mostkowo-obojętkowo-sutkowego. Opisano również przypadki guzów Castlemana nosogardła i krtani [22,23]. Choroba przebiega bezobjawowo od 2 miesięcy do 10 lat [24]. Niektórzy pacjenci odczuwają pewne dolegliwości: niespecyficzny ból lub rozpieranie, zmęczenie, gorączkę, pocenie. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić: anemię, hypergammaglobulinemię, hypoalbuminemię, leukocytozę i podwyższone OB [25]. Zlokalizowana choroba Castlemana może rozwinąć się w każdym wieku, jednak najczęściej w okresie dojrzewania lub u młodych dorosłych, bez predylekcji płci. Najmłodszy opisany pacjent z rozpoznaną chorobą Castlemana miał 6 miesięcy [26].

### Diagnostyka

Nie istnieją testy diagnostyczne, swoiste dla choroby Castlemana. Problem diagnostyczny stanowi ubóstwo objawów, brak swoistych markerów i fakt, że guz Castlemana może wyglądać identycznie jak inne nowotwory głowy i szyi. Usunięcie zmian i badanie histopatologiczne stanowią jedy-

ną możliwość postawienia ostatecznego rozpoznania [11,24,26]. Jednak pomimo tego, że żadne z badań przedoperacyjnych, takich jak badania laboratoryjne, obrazowe oraz biopsja cienkoigłowa nie pozwalają na rozpoznanie, to jednak zawężają diagnostykę różnicową [11,25,26]. Wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego są niespecyficzne. Widoczny jest guz zbudowany z tkanki miękkiej, jednorodny lub niejednorodny, wzmacniający się po podaniu kontrastu z różną intensywnością [27].

Diagnostyka różnicowa obejmuje wszystkie choroby zapalne prowadzące do limfadenopatii szyjnej, w tym gruźlicę, sarkoidozę, toksoplazmozę, AIDS, ale również niektóre guzy np.: neurofibromę, chłoniaki, limfadenopatię angioimmunoblastyczną, plazmocytomę, guzy przerzutowe [11,12,28].

### Leczenie

Makroskopowo, zmienione chorobowo tkanki to dobrze ograniczone, twarde, owalne guzy, zwykle o średnicy 3-8 cm [29]. Wycięcie zmian jest leczeniem z wyboru dla postaci naczyniowo-szklistej [22,30,31]. Ponieważ ocena histologiczna jest warunkiem koniecznym postawienia rozpoznania, to usunięcie zmian ma wartość zarówno diagnostyczną jak i terapeutyczną. W przypadkach nieoperacyjnych stosuje się radioterapię, jednak daje ona gorsze efekty. W ograniczonej postaci plazmatycznie – grudkowej leczenie operacyjne również pozwala na pomyślne rokowanie.

### WNIOSKI

Choroba Castlemana to rzadko występujący rozrost węzłów chłonnych o nieustalonej jednoznacznie etiologii. W praktyce otolaryngologicznej najczęściej występuje jako guz szyi. Rozpoznanie choroby opiera się na badaniu histopatologicznym. Obraz mikroskopowy jest nieswoisty, dlatego niezmiernie ważna jest współpraca lekarza klinicysty i histopatologa.

W przypadku rozpoznania postaci wieloogniskowej rokowanie jest niepewne, dlatego w przypadku stwierdzenia guza Castlemana należy wykluczyć obecność innych ognisk. Badania diagnostyczne, które należy wykonać to: radiogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Nie ustalono optymalnego leczenia dla postaci wieloogniskowej. W przypadku postaci ograniczonej choroby usunięcie guza jest leczeniem z wyboru, a rokowanie jest dobre. Niezmiernie rzadko opisywane są wznowy guza, ale wskazana jest obserwacja chorego.

**Piśmiennictwo**

1. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29(3): 670-683.
2. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985; 16(3): 202-205.
3. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822-830.
4. Jordan J, Piotrowski S. Guz Castlemana o rzadkim umiejscowieniu na szyi. *Otolaryngol Pol* 1993; 47(3): 291.
5. Rusinek B, Baran J, Kosowski B, Fałek A. Choroba Castlemana – opis przypadku i przegląd literatury. *Otolaryngol Pol* 2004; 58(6): 1187-1190.
6. Issacson PG. Castleman's disease. *Histopathology* 1989; 14: 429-432.
7. Stansby G, Hilson A, Hamilton G. Gallium scintigraphy in the diagnosis and management of multifocal Castleman's disease. *Br J Radiol* 1991; 64(758): 165-167.
8. Francis ND, Hollowood K, Gabriel R. Angiofollicular lymph node hyperplasia. *J Clin Pathol* 1988; 41(3): 353-354.
9. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20(6): 636-647.
10. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E i wsp. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86(4): 1276-1280.
11. Song JJ, Jung MH, Woo JS i wsp. Castleman's disease of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(2): 160-163.
12. Hsu SM, Waldron JA, Xie SS, Barlogie B. Expression of interleukin-6 in Castleman's disease. *Hum Pathol* 1993; 24(8): 833-839.
13. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N i wsp. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74(4): 1360-1367.
14. Flendring JA, Schilling PHM. Benign giant lymphoma. *Folia Medica Neerlandica* 1969; 12: 119-120.
15. Lewandowska A, Ziółkowska E, Grzela M, Windoborska W. Choroba Castlemana – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Współcz Onkol* 2003; 7(9): 687-691.
16. Zarate-Orsorno A, Medeiros LJ, Danon AD i wsp. Hodgkin's disease with coexistent Castleman – like histologic features: A report of three cases. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 270-274.
17. Horschowski N, Harle JR, Durand JM i wsp. Castelman's angiofollicular hyperplasia of multifocal form Apropos of 2 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1986; 137(7): 568-572.
18. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 876-879.
19. Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC, Bourantas CL. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol* 1990; 18(4): 333-335.
20. Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ i wsp. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol* 1986; 4(3): 213-217.
21. Rohring G, Engel H, Noack F i wsp. Multilobar Castleman's disease of the mixed type. A rare differential diagnosis in lymphadenopathy with weakness, weight loss and night sweats. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1070-1072.
22. Tsai MH, Pai HH i wsp. Nasopharyngeal Castleman's disease. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 877.
23. Szejma Z, Obrębowski A, Burian P. A case of laryngeal localization of so-called Castleman tumor. *HNO*. 1994; 32(6): 252-254.
24. Osma U, Cureoglu S, Yaldiz M, Topcu I. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia) of the neck: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(1): 42-4.
25. Raut V, Cullen J, Hughes D. Giant lymph node hyperplasia a diagnostic dilemma in the neck. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28(2): 185-188.
26. Gidvani VK, Tyree MM, Bhowmick SK. Castleman's disease: atypical manifestation in an 11-year-old girl. *South Med J* 2001; 94(2): 250-253.
27. Ide C, De Coene B, Lawson G i wsp. Castleman's disease in the neck: MRI. *Neuroradiology* 1997; 39(7): 520-522.
28. Poyanli A, Genc FA, Sencer S i wsp. Cervical Castleman's disease: imaging findings. *Eur Radiol* 2000; 10(7): 1190-1192.
29. Salisbury JR. Castleman's disease in childhood and adolescence: report of a case and review of literature. *Pediatr Pathol* 1990; 10(4): 609-615.
30. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21(4): 291-310.
31. Shroff VJ, Gilchrist BF, DeLuca FG i wsp. Castleman's disease presenting as a pediatric surgical problem. *J Pediatr Surg* 1995; 30(5): 745-747.