

## Bölüm 4

# CASTLEMAN HASTALIĞI

Jale YILDIZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen Castleman Hastalığı (CH), ilk kez 1954'te Benjamin Castleman tarafından mediastinal kitlesi olan 40 yaşındaki erkek hastada farkedilmiştir. O dönemde histolojik olarak küçük, hiyalinize odakları olan foliküller ile karakterize lenf nodu hiperplazisi olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Sonraki yıllarda CH tutulan bölgeye göre unisentrik ve multisentrik olarak sınıflandırılmaya başlamış, vakaların önemli bir kısmında human herpes virüs-8 (HHV-8) ve interlökin-6 (IL-6)'nın rol aldığı anlaşılmıştır.<sup>2-4</sup>

### Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 6500-7700 yeni CH tanısı konulduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık yüzde 75'inin Unisentrik Castleman Hastalığı (UCH) olduğu ve kalan yüzde 25'inin HHV-8 ile ilişkili Multisentrik Castleman Hastalığı (MCH) veya HHV-8-negatif / idiyopatik MCH (iMCH) olabileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup> iMCH her yaşta ortaya çıkabilir, ancak hastalık tipik olarak erişkinlikte görülmekte ve olguların %50-65'i erkeklerden oluşmaktadır.<sup>6-8</sup>

### Etyoloji ve Patogenez

Son 20 yılda kaydedilen ilerlemelere rağmen CH'nin etyolojisi ve patogenezini sınırlı ölçüde anlayabilmıştır.

MCH etyolojisinde HHV-8 ve human immunodeficiency virus (HIV) yer almaktadır. Bununla birlikte HHV-8 ve HIV negatifliği ile seyreden idiyopatik MCH olarak adlandırılan bir alt tipi de bulunmaktadır.<sup>9-12</sup>

UCH ise tipik olarak HIV veya HHV-8 enfeksiyonu ile ilişkili değildir. Viral, otoimmün ve neoplastik süreçlerin tümü UCH'nin olası etiyolojileri arasında görülmüştür. HHV-8 ve HIV enfeksiyonu ile ilişkisi ise bulunmamaktadır.<sup>13</sup>

CH tanılı hastalarda tutulan lenf nodlarının germinal merkezlerinde IL-6'nın

<sup>1</sup> SBÜ Dr.A.Y.Ankara Onkoloji EAH Hematoloji Kliniği, dr. jalevardi@hotmail.com

oranları (20 ayda genel sağkalım % 82) sunabilir.

HIV ve HHV-8 ile ilişkili MCH alt tipi en kötü prognoza sahiptir. İlk çalışmalarda hastaların çoğu tanıdan sonraki iki yıl içinde ölmekteyken rituksimabın ortaya çıkması bu sonuçları iyileştirmiş gibi görünmektedir.

Son olarak; anti-IL-6 tedavisinden önce iMCH kohortu için 3-yıllık hastaliksız-sağkalım oranı HIV-negatif hastalarda % 45.7 iken, siltuksimab ve tocilizumab çalışmalarında elde edilen oldukça yüksek sağkalım oranları umut vaat etmektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. Case records of the Massachusetts general hospital weekly clinicopathological exercises: case 40011. *N Engl J Med.* 1954;250(1):26–30.
2. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol.* 2009;20(4):775–779.
3. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist.* 2011;16(9):1316–1324
4. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol.* 2012;87(11):997–1002
5. Munshi N, Mehra M, van de Velde H, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(5):1252. Epub 2014 Sep 29.
6. You L, Lin Q, Zhao J, et al. Whole-exome sequencing identifies novel somatic alterations associated with outcomes in idiopathic multicentric Castleman disease. *Br J Haematol.* 2019.
7. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer.* 2001;92(3):670.
8. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(8):657.
9. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2481–2486.
10. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood.* 1995;86(4):1276–1280.
11. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood.* 2000;96(6):2069–2073.
12. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014;123(19):2924–2933.
13. Chan KL, Lade S, Prince HM, et al. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med.* 2016; 7: 145–158.
14. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood.* 1989;74(4):1360–1367.
15. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg.* 2012;255(4):677–684.
16. Marsh JH, Colbourn DS, Donovan V, et al. Systemic Castleman's disease in association with

- Evan's syndrome and vitiligo. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18(2):169–172.
17. Marietta M, Pozzi S, Luppi M, et al. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur J Haematol.* 2003;70(3):181–182
  18. Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor. *Br J Haematol.* 2015;169(6):834–842.
  19. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101(7):2496–2506.
  20. Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman–Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly: a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012) *J Clin Exp Hematop.* 2013;53(1):57–61.
  21. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood.* 2011;118(17):4663–4665.
  22. Robinson H, Prince HM, Ramdave S, et al. Preliminary experience of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Castleman's disease. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(12):2664–2666.
  23. Barker R, Kazmi F, Stebbing J, et al. FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(4):648–652.
  24. Polizzotto MN, Millo C, Uldrick TS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: correlation with activity, severity, inflammatory and virologic parameters. *J Infect Dis.* 2015;212(8):1250–1260
  25. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest.* 2010;138(5):1239–1241.
  26. Scott D, Cabral L, Harrington WJ. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol.* 2001;66(2):148–150
  27. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemanB Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3350–3356.
  28. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood.* 2011;117(26):6977–6986.
  29. Casper C, Nichols WG, Huang ML, et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood.* 2004;103(5):1632–1634.
  30. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005;106(8):2627–2632.