

Castleman hastalığı: iki olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Mustafa Yıldız*, Mustafa Yıldırım*, Cem Parlak**, Nurullah Bülbüller***, Ramazan Eryılmaz****, Cem Sezer*****, Müjgan Yaz*****, Dinç Süren*****, Çetin Kaya*.

*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya.

**Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya.

***Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Antalya.

****Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, Antalya.

*****Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Antalya.

Özet

Castleman hastalığı (CH) anjiofoliküler displazi olarak da adlandırılan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Multisentrik ve unisentrik olmak üzere farklı prognozlara sahip iki farklı hastalığı içermektedir. CH lenf nodunun yapısını koruyarak büyümesi ile karakterize bir hastalıktır. Hyalin vasküler, plazma hücreli ve mikst tip olmak üzere üç temel varyant tanımlanmıştır. CH'nin patogeneze yönelik çalışmalar daha çok multisentrik CH (MCH) HHV 8 (+) hastalığına yönelik yapılmıştır. Unisentrik CH (UCH) ve HHV8 (-) MCH'li hastalarda patogeneze net değildir. CH malign seyirli lezyonlarla karışabilmektedir. Bu yazıda biri unisentrik hyalin vasküler varyant ve diğeri multisentrik plazma hücreli varyantlı iki olgumuz güncel literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Castleman hastalığı, Olgu sunumu, Literatür derlemesi

Abstract

Castleman disease: review of the literature and two case report

Castleman disease (CD), also called as angiofollicular dysplasia, is a lymphoproliferative disease. It includes two distinct disease with different prognosis; so called multicentric and unicentric. CD is characterised by lymph node enlargement by preserving its structure. It has 3 major variant including hyaline vascular, plasma cell and mixt type. Studies about the pathogenesis of CD is mostly focused on HHV 8 (+) MCD. pathogenetic mechanisms of UCD and HHV 8 (-) MCD are unclear. CD can be misdiagnosed as malignant lesions. Herein, we discuss two cases of CD, one with unicentric hyaline variant and one with multicentric plasma cell variant nature, in the light of current literature.

Key Words: Castleman disease, case report, review of the literature

Giriş

CH anjiofoliküler displazi olarak da adlandırılan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Multisentrik ve unisentrik olmak üzere farklı prognozlara sahip iki alt gruptan oluşmaktadır.

CH ilk olarak 1956'da Benjamin Castleman tarafından soliter hiperplastik lenf nodu olan bir hastada tanımlanmıştır (1). Daha sonra bildirilen vakaların çoğu UCH şeklinde tanımlanan lokalize hastalık olarak bildirilmiştir.

MCH ilk olarak 1978'de tanımlanmıştır (2). MCH generalize periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali, sıklıkla ateş ve gece terlemesi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. sıklıkla plazma hücreli varyantlıdır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

64 yaşında bir bayan hasta karın ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Batın ultrasonografisinde batın sol alt kadranda inen kolon lokalizasyonunda 12x8 cm boyutunda periferik alanlarında nodüler makro kalsifikasyonların izlendiği lobüle kontörlü hipodens kitle olarak rapor edildi. Batın tomografisinde (BT)

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Cem Parlak
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya.
Tel: 0 532 7227977
E-mail: cemparlak@gmail.com

Müracaat tarihi: 25.08.2010
Kabul tarihi: 03.01.2011

inen kolona uyan lokalizasyonunda kitle tespit edilen hasta opere edildi. Histopatolojik incelemesinde lenfoid doku içerisinde çoğunlukla geniş, bazıları küçük çaplı germinal merkezler içeren lenfoid foliküller izlendi. Lenfoid folikül merkezlerinde belirgin vasküler proliferasyon ve hyalinizasyon, veziküler nükleuslu geniş foliküler dendritik hücreler ve folikül merkezini konsantrik şekilde saran lenfositler gözlemlendi. İnterfoliküler alanda hyalinizasyon, çok sayıda hiperplastik damar yapıları, plazma hücreleri, eozinofiller, immünoblastlar, lenfosit ve monositler görülmekteydi. Bu bulgularla hyalin varyant CH olarak değerlendirildi. Hastanın postopratif BT'sinde rezidiv kitle tespit edilmeyen hastaya ek tedavi verilmemesi kararlaştırıldı ve hasta halen problemsiz olarak takip edilmektedir.

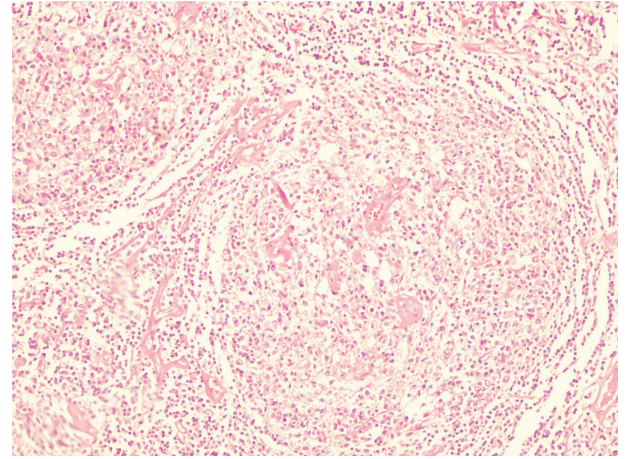
Olgu 2

77 yaşındaki erkek hasta halsizlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Altı aydır gece terlemesi olan ve ağırlığının %10'undan daha fazlasını kaybeden hastanın laboratuvar çalışmaları; BK:9.46 $10^3/mm^3$, RBC: 1.64 $10^6/mm^3$, HGB: 5.4 g/dL, HCT: % 17.2, MCV:104 um^3 , PLT: 158 $10^3/mm^3$, BUN:26 mg/dL, kreatinin: 1.2 mg/dL, LDH:241 U/L, AST:24 U/L, ALT 17 U/L PSA: 0.008 ng/dL şeklinde tespit edildi. Hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulandı. Elisa yöntemi ile bakılan HbsAg, HCV, HIV nonreaktif bulundu. Hastanın fizik muayenesinde servikal, aksiller, ingiunal çok sayıda lenfadenopatileri mevcuttu. Lenf nodu biopsisi yapılan hastada histopatolojik olarak lenf nodunun normal yapısının bozulduğu ve geniş germinal merkezli foliküler yapılanmalar görülmekteydi. Foliküller arasında yoğun plazma hücreleri ile arada lenfosit, eozinofil, monosit ve immünoblast izlendi. LCA (Neomarkers Fremont CA, USA), CD 15 (Neomarkers Fremont CA, USA), CD30 (Novocastro, UK), Cylin-D1 (Novocastro, UK) ile immünohistokimyasal boyanma olmadı. Hasta bu bulgularla multisentrik plazma hücreli CH olarak kabul edildi ve bu süreçte genel durumu bozulan hastaya 60 mg metilprednizolon başlandı. Tedaviye yanıt vermeyen hasta yoğun bakım takibine alındı ve takibinin 3. gününde eksitus oldu.

Tartışma

CH lenf nodunun yapısı bozulmadan büyümesi ile karakterize, oldukça nadir bir hastalıktır. Hyalin vasküler, plazma hücreli ve her iki grubun ortak özelliklerini içeren miks selüler varyant olmak üzere üç temel varyant tanımlanmıştır.

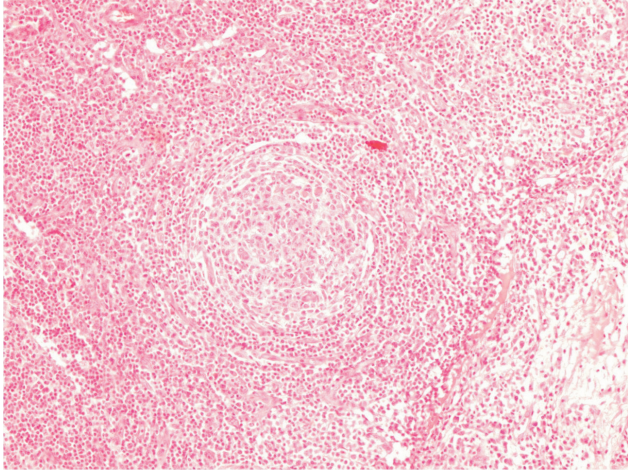
Hyalin vasküler varyant mantle zonunda küçük lenfositler tarafından çevrilmiş regrese veya atrofik germinal merkezli foliküllerin varlığı ile karakterizedir. Çoğunlukla iki veya daha fazla komşu germinal merkez tek bir mantle zon ile çevrilidir. Regrese germinal merkez bol miktarda dendritik hücre içermektedir. Karakteristik görünümü bu dendritik hücreler oluşturmaktadır. İnterfoliküler lenfoid doku, yüksek endotelial venül olarak adlandırılan çok sayıda küçük damar içermektedir (3). İlk olgumuz da benzer histopatolojik görünüme sahipti (resim 1). Ancak hyalin vasküler varyantda inter foliküler alanda plazma hücreli varyantda görülenden daha az plazma hücreleri bulunmaktaydı.



Resim 1: H&E x100: Germinal merkezde hyalinize vasküler yapılar,interfoliküler alanda lenfosit hakimiyeti.

Plazma hücreli varyantda germinal merkezlerin büyük kısmı hiperplastiktir. Bazıları hyalinize veya regrese olabilir. İnterfoliküler doku hipervasküler ve plazma hücreleri içerir. Başta romatoid artrit olmak üzere diğer bağ dokusu hastalıkları plazma hücre artışı ile karakterize hiperplastik reaktif lenf nodlarına yol açabildiğinden ayırıcı tanıda bu hastalıklar düşünülmelidir (4). İkinci olgumuzda interfoliküler alanda plazma hücre artışı belirgindi (Resim 2).

MCH' lı hastaların büyük kısmını oluşturan HHV-8 pozitif CH'de nodal yapı genel olarak korunmaktadır. Foliküller hiperplastik veya regrese olabilir. İnterfoliküler doku, plazma hücreli varyanta benzer bir şekilde proliferer kan damarları ve plazma hücreleri içermektedir. Bazı foliküllerin dış mantle zonunda artmış immünoblast bulunmaktadır ve bu hücreler mikrolenfoma hücreleri olarak da adlandırılırlar. Vakaların çoğunda HHV (+) plazmablastik B hücreli lenfoma gelişmektedir (5).



Resim 2: H&E x200: Germinal merkezde hyalinize vasküler yapılar, mantle zonda soğan zarı görünümü, interfoliküler alanda plazma hücre hakimiyeti.

CH diğer hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Dong ve ark.'ın bildirdiği 55 hastalık bir seride hastaların 15'inde cilt lezyonları, 13'ünde çeşitli renal problemler, 3'ünde otoimmün hemolitik anemi ve ikisinde POEMS sendromu (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gamopati, ve cilt (Skin) değişiklikleri) tespit edilmiştir (6).

Patogenez

MCH lenf nodunun histopatolojik görünümü germinal merkez hiperplazisidir. İmmünoblast ve plazma hücrelerinde artışla birlikte vaskülaritede artmıştır. Bu değişiklikler normal antijenik stimülasyondakine benzer şekildedir. Lenf nodunda benzer değişiklikleri romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların seyri sırasında da görülebilmektedir. (7).

MCH'nın patogenezi ile ilgili olarak HHV-8, HIV, EBV, IL-6 gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir. MCH'lı hastaların yarısında HHV-8 tespit edilmiştir (8). HHV-8, endemik veya HIV (+) kaposi sarkomlarında görülmektedir. Primer efüzyonel lenfoma ve MCH olmak üzere iki temel lenfoproliferatif hastalığa da neden olmaktadır ki; bu hastalıklar B-hücreli plazmablastik lenfomaya progrese olabilmektedirler (9). Soulier ve ark. HIV (+) MCH'lı 14 hastanın tümünde ve HIV (-) 17 hastanın 7'inde HHV-8 pozitifliğini göstermişlerdir. Ayrıca HIV (-) reaktif lenf nodu tanımlı hastalarda HHV-8 tespit edilmez iken HIV (+) reaktif lenf nodu tanımlı 17 hastanın 3'ünde pozitif olarak tespit edilmiştir (10).

Hem MCH hem de UCH hastalarında artmış IL-6 seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir, ayrıca lenf nodu eksizyonu ile IL-6 seviyelerinin gerilediği

gösterilmiştir. Klinik semptomlarla IL-6 seviyeleri ilişkili bulunmuştur. IL-6 artışından germinal merkezlerdeki blastik B hücreleri, foliküler dendritik hücreler ve interfoliküler alanda bulunan hücrelerden kaynaklanmaktadır (11-12).

HHV-8 ile özellikle replikatif enfeksiyon döneminde HHV-8 (+) B lenfositlerden virüs tarafından kodlanmış IL-6 (vIL-6) sekrete edilmektedir. Yüksek düzeyde vIL-6 sentezleyen fibroblastların enjekte edildiği atimik farelerde MCH benzeri tablo meydana geldiği gösterilmiştir (13).

İnsan IL-6 (hIL-6) MCH gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu molekülü hedef alan antikorlar kullanıldığında sistemik semptomlarda ve hipergamaglobulinemide düzelme olmuştur. LANA-1 ve vFLIP gibi HHV-8 gen ürünleri de NF-kB ve AP-1 üzerinde hIL-6 artışına yol açabilmektedir (14). HHV-8 viral yükü ile CH arasında da ilişki tespit edilmiştir. Semptomatik hastalarda HHV-8 viral yükü asemptomatiklere göre 2 log daha fazla bulunmuştur. Viral yükü ile IL-6 ve IL-10 seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir (15).

MCH ile EBV arasındaki ilişki ilk olarak Chen ve ark. tarafından gösterilmiştir. Yirmi hastalık bu çalışmada hastaların tümünde EBV varlığı gösterilmiştir (16). Daha sonra Murray ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise 15 hastanın 6'ında EBV tespit edilmiştir (17).

Unisentrik Castleman Hastalığı

UCH genellikle gençlerde görülmektedir. İzole benign lenfoproliferatif bir hastalıktır ve cerrahi rezeksiyon ile genellikle kür sağlanabilmektedir. Seksen bir hastalık bir seride hastaların %90'ında hyalin vasküler varyant tespit edilmiştir. Hastaların çoğu insidental olarak saptanmıştır. Ortalama görülme yaşı 35'tir ve kadın erkek oranı eşit olarak bulunmuştur. En sık mediastinal yerleşim görülürken bunu abdominal yerleşim takip etmektedir. Hastaların %10-20'sinde plazma hücreli varyant tespit edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısının klinik gidişatı hyalin vasküler varyanta benzemektedir. Diğer yarısında ise anemiye bağlı sistemik semptomlar, sedimentasyonda yükselme, hipergamaglobülemi ve kemik iliğinde plazma hücre artışı tespit edilmektedir.

Tam cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens tespit edilmemiştir. Tam rezeksiyon yapılmayan hastalarda kısmi rezeksiyonla da uzun süreli hastalık kontrolü mümkündür. Tedavide rituksimab da kullanılmıştır (18-20).

Cerrahi yapılmayan hastalarda diğer bir seçenekte

radoterapidir. Radyoterapi kullanımı ile ilgili literatürde tedavi serileri olmamakla birlikte vaka bildirilerinde 4000- 5000 cGy doz kullanılmıştır (21). Hastalarda malignite riski artmaktadır ve B hücre orjinli Non Hodking Lenfoma ile Hodking Lenfoma gelişebilmektedir. İmmün yanıtla ilişkili bu hastalıkta amiloidozis de gelişebilmektedir (22).

İlk olgumuz hyalin vasküler varyant UCH olarak değerlendirildi ve tam rezeksiyon yapıldı. Malignite riski açısından hasta takip edilmektedir. Multisentrik Castelman Hastalığı

MCH yaşı 52-65 yaş arasında görülmektedir ancak HIV (+) hastalar da daha genç yaşta da görülebilmektedir. Hastaların %55- 65'i erkektir ve çoğunluğu semptomatiktir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, kas güçsüzlüğü en sık görülen semptomlardır (22).

Hastaların bir kısmında yavaş bir klinik seyir sözkonusu iken HIV (+) hastalarda hızlı bir klinik seyir olabilmektedir. Hastaların büyük kısmında, bizim ikinci hastamızda da olduğu gibi generalize periferik lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali tespit edilmektedir (23). Tipik laboratuvar bulguları anemi, hipotalbüminemi, sedimentasyon hızında artma ve hipergamaglobulinemidir. Biopside sıklıkla plazma hücreli veya hyalin-vasküler/plazma hücreli varyant sıklıkla tespit edilirken, HIV+ hastalarda HHV-8 saptanmaktadır (24).

MCH klinik seyri bakımından indolent, epizodik tekrar eden ve hızlı seyreden form olmak üzere üç grupta incelenebilir. İndolent formda klinik kötüleşme olmadan uzun süreli bir seyir sözkonusudur. Epizodik form kendiliğinden veya remisyon sonrası relaps eden formdur. Hızlı progresse form daha çok HIV (+) hastalarda rastlanmaktadır. MCH zemininde Non Hodking Lenfoma, Hodking Lenfoma, Kaposi sarkomu gibi malign hastalıklar gelişebilir (25).

MCH tedavisinde steroidler kullanılabilir ve genellikle bu tedavi kısa süreli semptom palyasyonu sağlamaktadır. Hastaların tedavisinde çeşitli kemoterapötikler tek başlarına yada kombine olarak kullanılmıştır. Vinblastin ve etoposid kombinasyonu ve tek başına klorombusil kullanılmış; semptomlarda rahatlatma ve parsiyel yanıt elde edilmiştir. Lenfoma tedavisinde kullanılan CHOP(siklofosamid, doksorbin, vinkristin, prednizolon) ile hastaların yarısında tam yanıt elde edilmiştir(24). HHV (+) MCH hastalarında klinik seyrin viral yükü kötü gittiği gösterilmiştir. Bu nedenle viral yükü azaltmak için gangsiklovir, foskarnet, cidofovir

kullanılmıştır (26). Nishimoto ve ark.'ın IL-6 reseptörüne karşı geliştirilen bir antikorla yaptıkları çalışmada semptom ve bulgular da gerileme gösterilmiştir. Fakat tedavinin kesilmesi ile semptom ve bulgular tekrar ortaya çıkmıştır (27). Bir anti-human IL-6 antikor olan tosilizumab kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada ise elde edilen fayda 12 ay kadar sürmüştür (28).

Ritüksimabın MCH tedavisindeki etkinliği iki çalışmada araştırılmıştır. Gerard ve arkadaşları kemoteropetiklerle remisyonda olan MCH hastalarında idame ritüksimabın rolünü araştırmışlar ve 1 yıl sonunda ritüksimab kullanan ve kullanmayan hastalarda sırasıyla %92 ve %71 bir remisyon oranı saptamışlardır (29).

Talodomid tedavide etkin olduğunu bildiren anektodal raporlar olmasına rağmen tedavideki etkinliği belirsizdir (30-31).

İkinci olgumuz HIV (-) MCH idi. Hastamız hızlı progresse oldu. Tedavisine genel durum bozukluğu nedeniyle stroidle başladık. Ancak tedavimize yanıt alamadık.

Malign tümörleri taklit edebilen CH nadir olarak görülmesine rağmen unisentrik varyantın oldukça büyük lezyon volümü oluşturabilmektedir. Histolojik tanı olmadan bu tip hastaların izlenmemesi görüşündeyiz. Multisentrik hastalık bizim vakamızda olduğu gibi lenfomayı taklit edilmektedir. Histolojik ayrııcı tanıda CH'da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Castleman, B, Iverson, L, Menedez, VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9:822
2. Gaba, AR, Stein, RS, Sweet, DL, Variakojis, D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:86.
3. Frizzera, G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: *Neoplastic Hematopathology*, Knowles, DM (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2001. p.595.
4. 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; 29:670.
5. Dupin, N, Diss, TL, Kellam, P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of CD that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000; 95:1406.
6. Y. Dong, J. NA et al. Clinical and laboratory characterization of a large cohort of patients with Castleman disease retrospectively collected from a single center. *Leukemia&Lymphoma*, August

- 2009;50(8):1308–1317
7. Peterson, BA, Frizzera, G. Multicentric CD. *Semin Oncol* 1993; 20:636
 8. Chang, Y, Cesarman, E, Pessin, MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865.
 9. Gessain, A, Briere, J, Angelin-Duclos, C, et al. Human herpes virus 8 (25.Kaposi's sarcoma herpes virus) and malignant lymphoproliferations in France: A molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity based lymphomas. *Leukemia* 1997; 11:266.
 10. Soulier, J, Grollet, L, Oksenhendler, E, et al. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric CD. *Blood* 1995; 86:1276.
 11. Yoshizaki, K, Matsuda, T, Nishimoto, N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in CD. *Blood* 1989; 74:1360.
 12. Leger-Ravet, MB, Peuchmaur, M, Devergne, O, et al. Interleukin-6 gene expression in CD. *Blood* 1991; 78:2923.
 13. Aoki, Y, Jaffe, ES, Chang, Y, et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 1999; 93:4034.
 14. An, J, Lichtenstein, AK, Brent, G, Rettig, MB. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces cellular interleukin 6 expression: role of the KSHV latency-associated nuclear antigen and the AP1 response element. *Blood* 2002; 99:649.
 15. 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; 96:2069.
 16. Chih-HaoChen, Hung-Chang Liu et all. Possible roles of Epstein-Barr virus in Castleman disease *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2009 4:31
 17. Murray PG, Deacon E, et all. Localization of Epstein-Barr virus in Castleman's disease by in situ hybridization and immunohistochemistry. *Hematol Pathol* 1995,9:17-26
 18. Bowne, WB, Lewis, JJ, Filippa, DA, et al. The management of unicentric and multicentric CD: A report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85:706.
 19. Chronowski, GM, Ha, CS, Wilder, RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92:670.
 20. Estephan, FF, Elghetany, MT, Berry, M, Jones, DV Jr. Complete remission with anti-CD20 therapy for unicentric, non-HIV-associated, hyaline-vascular type, Castleman's disease. *Cancer Invest* 2005; 23:191
 21. deVries et all. Neoadjuvant radiotherapy of primary irresectable unicentric Castleman's disease: a case report and review of the literature *Radiation Oncology* 2010, 5:7
 22. Maslovsky, I, Uriev, L, Lugassy, G. The heterogeneity of Castleman disease: Report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000; 320:292.
 23. Frizzera, G, Peterson, BA, Bayrd, ED, Goldman, A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of CD: Clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3:1202.
 24. Weisenburger, DD, Nathwani, BN, Winberg, CD, Rappaport, H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:162.
 25. Zietz, C, Bogner, JR, et al. An unusual cluster of cases of CD during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 1999; 340:1923.
 26. Casper, C, Nichols, WG, Huang, ML, et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103:1632.
 27. Nishimoto, N, Sasai, M, Shima, Y, et al. Improvement in CD by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95:56.
 28. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med*. 2007;46:771-4
 29. Gerard, L, Berezne, A, Galicier, L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3350.
 30. Lee, FC, Merchant, SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73:48.
 31. Starkey, CR, Joste, NE, Lee, FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am JHematol* 2006; 81:303.