

Nadir Bir Lenfoproliferatif Hastalık: Castleman Hastalığı

Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology
*email: egunduz@ogu.edu.tr

Makale Gönderimi: 19 Haziran 2016; Kabul: 08 Ağustos 2016
Online 24 Eylül 2016

ÖZET: Castleman hastalığı, “anjyofoliküler lenf nodu hiperplazisi” olarak da bilinen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. Tükürük bezleri, akciğer, pankreas, larinks, parotis bezi, meninksler hatta ekstremiteler kasları ekstralimfatik olarak tutulabilir. Histolojik olarak hiyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olarak sınıflandırılır ancak nadiren iki tipe ait özellikler bir arada bulunabilir. Unisentrik hastalığı olan olguların çoğu hiyalin vasküler, multisentrik hastalığı olan olguların çoğu ise plazma hücreli histolojik tipindedir. HHV-8 pozitif olgular farklı histolojik özellikler gösterir (plazmablastik varyant). Patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır fakat unisentrik hastalıkta IL-6'nın, multisentrik hastalıkta IL-6 ve HHV-8'in rolü iyi tanımlanmıştır. Unisentrik hastalık tipik olarak lokalizedir, semptomlar minimaldir ve tek başına lokal tedavi uygulanır. Multisentrik hastalık sıklıkla HIV varlığında görülen sistemik bir hastalıktır ve klinik olarak yaygın lenfadenopati, splenomegali, anemi ve sistemik inflamatuvar semptomlarla karakterizedir. Başlıca sistemik tedaviler uygulanır. Malign bir durum olmamakla birlikte bazı malign hastalıklarla (lenfomalar, POEMS sendromu, folliküler dendritik hücreli sarkomlar, paraneoplastik pemphigus, Kaposi sarkomu, amiloidoz) ile ilişkili olabilir. Bu yazıda nadir ama önemli bir hastalık olan Castleman hastalığı ile ilgili güncel bilgiler özetlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Lenfoproliferatif hastalık, Castleman, Tanı, Tedavi

A RARE LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE: CASTLEMAN DISEASE

ABSTRACT: Castleman disease, also known as angiofollicular lymph node hyperplasia, is a rare lymphoproliferative disease. Salivary glands, lung, pancreas, larynx, parotid gland, meninges and even extremity muscles can be involved extralymphatically. It is classified as hyaline vascular and plasma cell variant histologically but the characteristics of both types can coexist. Most of unicentric disease is hyaline vascular and most of multicentric disease is plasma cell type histologically. HHV-8 positive cases show different histological characteristics (plasmablastic variant). Pathogenesis is not completely understood however the role of IL-6 in unicentric disease and the role of IL-6 and HHV-8 in multicentric disease is well defined. Unicentric disease is typically localized, symptoms are minimal and treated locally. Multicentric disease is a systemic disease and frequently accompanies HIV positivity. It is clinically characterized with generalized lymphadenopathy, splenomegaly, anemia and systemic inflammatory symptoms. Systemic therapies are given primarily. Although it is not a malignant condition can be associated with several malignant diseases (lymphomas, POEMS syndrome, follicular dendritic cell sarcomas, paraneoplastic pemphigus, Kaposi sarcoma, amyloidosis). In this paper; recent information about Castleman disease, which is a rare but important disease, is summarized.

KEYWORDS: Lenfoproliferatif disease, Castleman, Diagnosis, Treatment

1. Giriş

“Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi” olarak da bilinen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır (1). Tükürük bezleri, akciğer, pankreas, larinks, parotis bezi, meninksler hatta ekstremiteler kasları ekstralenfatik olarak tutulabilir (2-9). Histolojik olarak hiyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olarak sınıflandırılır ancak nadiren iki tipe ait özellikler bir arada bulunabilir (10). Unisentrik hastalığı olan olguların çoğu hiyalin vasküler, multisentrik hastalığı olan olguların çoğu ise plazma hücreli histolojik tipindedir. HHV-8 pozitif olgular farklı histolojik özellikler gösterir (plazmablastik varyant) (Tablo 1) (11).

Unisentrik hastalık tipik olarak lokalizedir, semptomlar minimaldir ve tek başına lokal tedavi uygulanır. Multisentrik hastalık sıklıkla HIV varlığında görülen sistemik bir hastalıktır ve klinik olarak yaygın lenfadenopati, splenomegali, anemi ve sistemik inflamatuvar semptomlarla karakterizedir. Başlıca sistemik tedaviler uygulanır (12).

Castleman hastalığı (CH) malign bir durum olmamakla birlikte bazı malign hastalıklarla (lenfomalar, POEMS sendromu, folliküler dendritik hücreli sarkomlar, paraneoplastik pemphigus, Kaposi sarkomu, amiloidoz) ile ilişkili olabilir (11,13-15).

Patogenez

CH'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır fakat unisentrik hastalıkta IL-6'nın, multisentrik hastalıkta IL-6 ve HHV-8'in rolü iyi tanımlanmıştır (16-20). IL-6 üretiminde artış karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini uyarır. Bu durum konstitusyonel semptomlara ve anemi, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik, hipergammaglobulinemi, hipoalbuminemi vb laboratuvar anormalliklerine neden olur. IL-6 aynı zamanda B hücre proliferasyonu uyarır ve angiogenezi artırır (20,21).

Tanı

Tanı eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile konur. Derin ve ulaşılması güç lenf nodları için core biyopsi ince iğne aspirasyonuna tercih edilir çünkü ince iğne aspirasyonunun duyarlılığı düşüktür (22).

Ayrırcı Tanı

CH patolojik açıdan bir dışlama tanısıdır. Histolojik özellikler hem benign hem de neoplastik durumlarla karışabilir. Dikkatli histolojik inceleme, immünohistokimyasal yöntemler, akım sitometri ve moleküler genetik testlerin klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla korelasyonu ayrımı sağlar. Patolojik olarak CH ile benzer histoloji gösterebilen durumlar anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma, erken interfolliküler Hodgkin lenfoma, erken folliküler lenfoma, erken mantle hücreli lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi, romatoid artrit lenfadeniti, sifilitik lenfadenit, IgG4 ilişkili hastalık ve HIV ile ilişkili yaygın lenfadenopatidir (22).

Evreleme

CH tanısı kesinleştikten ve histolojik alt tip tanımlandıktan sonra tedavi kararı ve prognozun belirlenmesi için klinik evreleme yapılmalıdır. Evreleme ve tedavi öncesi değerlendirmenin amaçları; hastanın unisentrik ya da multisentrik hastalığı olduğuna karar vermek, sistemik inflamatuvar bulguları olan hastaları belirlemek ve HIV varlığını ortaya koymaktır (22).

Başlangıç laboratuvar testleri tam kan sayımı, inflamatuvar belirteçler (ESH, CRP), tam metabolik panel ve albümini içerir. HIV testi tüm hastalardan istenmelidir. Plazma HHV-8 DNA düzeyi de bakılmalıdır çünkü bu düzey semptomlarla korelasyon gösterir ve multisentrik CH tanısını destekler. Ayrıca hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtı izlemeye de yardımcı bir biyobelirteçtir. Sitokin düzeyleri, özellikle IL-6 ve IL-10, klinik çalışmalarda hastalık aktivite belirteci olarak kullanılmalarına rağmen rutin ölçümleri tavsiye edilmez. POEMS sendromu şüphesi varsa serum protein elektroforezi ile immünfiksasyon istenmelidir. HIV ile ilişkili multisentrik CH olan hastalarda daha önce tanısı konmamış Kaposi sarkomu açısından dikkatli bir cilt muayenesi yapılmalıdır (22).

Adenopati ve splenomegali varlığını değerlendirmek için tanı anında göğüs, karın ve pelvis bilgisayarlı tomografileri çekilmelidir. Bu görüntüleme yöntemiyle unisentrik CH'de rezeke edilebilirlik durumu da ortaya konmuş olur. Multisentrik CH'de

lenf nodları fluorodeoksiglukozu tutsa da rutin PET-BT'nin rolü net değildir (22).

Unisentrik Castleman Hastalığı

Epidemiyoloji

Unisentrik Castleman hastalığı (UCH), en sık yaşamın 3 ve 4. dekadında görülür. Kadın erkek oranı 1.4:1'dir (23). HIV ya da HHV-8 enfeksiyonu ile ilişkili değildir ve epidemiyolojik risk faktörü tanımlanmamıştır (22).

Klinik

UCH tanıda asemptomatik olabilir ve başka nedenlerle çekilen göğüs ya da karın tomografilerinde tesadüfen saptanır. Diğer hastalar ağrısız lenfadenopati ya da bölgeye göre değişen lokal anatomik semptomlarla başvurur. Tanıda sık tutulan bölgeler göğüs (%30), boyun (%23), karın (%20), retroperiton (%17), nadiren aksilla (%5), kasık (%3) ya da pelvis (%2)'dir (23). İntratorasik hastalık sıklıkla trakeobronşiyal ağaç ya da akciğer hilusunda görülür (24). B semptomlarını içeren sistemik bulgular ve anemi, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik, hipergammaglobulinemi, hipoalbuminemi vb laboratuvar anormallikleri nadirdir ve sıklıkla plazma hücreli varyantta gözlenir (22).

Tedavi

Optimal tedavi cerrahi rezeksiyondur ve tam rezeksiyon yapıldıysa genellikle küratiftir (10,23). Tamamen eksize edilemeyen hastalık için radyoterapi yüksek yanıt oranları (yaklaşık %50 olguda tam yanıt) nedeniyle iyi bir tedavi seçeneğidir (25-31).

Cerrahi eksizyon ve radyoterapiye uygun olmayan hastalar için kısmi rezeksiyon uzun süreli remisyon sağlayabilir fakat bu hastalar lokal progresyon açısından dikkatli takip edilmelidir. Hastalık yükü az olan ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilemeyen asemptomatik hastalar yakın takip ile izlenebilir. Cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilemeyen ya da bu tedavilere yanıt alınamayan semptomatik lokal hastalıkta multisentrik CH için uygulanan sistemik tedaviler düşünülmelidir (22).

Yanıt Değerlendirme

Başlangıçta planlanan tedavinin tamamlanmasının ardından yanıt değerlendirilmeli,

relaps ve komplikasyonlar açısından açısından takibe devam edilmelidir. Yanıt değerlendirme tedavi tamamlandıktan 1 ay sonra öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle (tam kan sayımı, LDH, biyokimyasal profil, IL-6, CRP, serum serbest hafif zincir ve kantitatif immünglobulinler) yapılır. Tedavi sonrası görüntüleme yöntemi olarak PET-BT seçilebilir. BT veya PET-BT ve laboratuvar testleri yılda bir tekrarlanmalıdır. Hastalısız yaşayan hastalarda 5 yıldan sonra görüntüleme bırakılabilir (32).

Multisentrik Castleman Hastalığı

Epidemiyoloji

Sıklıkla yaşamın 6.dekadında ortaya çıkar ancak HIV enfeksiyonu olan hastalar daha erken yaşta tanı alır (12,25,33). Erkeklerde biraz daha sık görülür. HIV enfeksiyonu önemli bir risk faktörüdür ve HIV-ilişkili MCH olan tüm hastalar HHV-8 ile de enfektidir. HHV-8 enfeksiyonu HIV negatif olguların yaklaşık %50'sinde bulunur ve bu oran toplumdaki HHV-8 seroprevalansına göre değişir (22).

Klinik

Hastaların çoğu ateş, gece terlemesi ve halsizlik ile başvurur (12,25,33). Fizik muayenede yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali belirgindir. Birçok hastada alt ekstremitte ödemi, plevral ve perikardiyal effüzyon, assit vb sıvı yüklenmesi bulguları görülür. Sık görülen hematolojik anormallikler anemi, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik, hipergammaglobulinemi ve hipoalbuminemidir (22). Otoimmün hastalıklarla (otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, kazanılmış faktör VIII eksikliği) ilişkili olabilir (32).

MCH'nin doğal seyri değişkendir. Bazı hastalar yavaş seyirli olup aylar ve yıllar içinde çok yavaş progresyon gösterir. Bazı hastalar ise relaps ve remisyonlarla gider ya da haftalar içinde ölümle sonuçlanan akut ve fulminan bir seyir gösterir. Akut ve fulminan gidiş daha çok HIV-ilişkili MCH'de görülür (34,35).

MCH; Kaposi sarkomu, primer effüzyon lenfoması vb diğer malignitelerle eş zamanlı ya da ardışık olarak gelişebilir. Hastalarda

diffüz büyük B hücreli lenfoma riski de artmıştır. Progresyon ya da relaps durumunda lenfomaya dönüşümü değerlendirmek için tekrar biyopsi yapılmalıdır. HIV-ilişkili MCH'de CD4 sayısı sıklıkla düşük olduğundan eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar akılda bulundurulmalıdır (22).

Tedavi

Tedavi seçenekleri birkaç randomize olmayan prospektif çalışma, küçük olgu serileri ve uzman görüşlerine dayanır bu nedenle kanıtlar dikkatli yorumlanmalıdır. Uygun tedavi seçenekleri glukokortikoidler, tek ajan ya da kombine kemoterapi, antiviral ajanlar ve CD20 ya da IL-6'yı hedefleyen monoklonal antikorları içerir.

Antiretroviral Tedavi: CH'de bağımsız olarak bir yanıtı yol açması beklenmese de HIV enfeksiyonu olan tüm hastalara retroviral tedavi başlanmalıdır (36). Kombine antiretroviral tedavi başlanması fırsatçı enfeksiyonlar, malignite vb kötü kontrol edilmiş HIV'e bağlı olumsuz sonuçları önler ve immün yeniden yapılanma sayesinde kemoterapinin daha güvenli uygulanmasını sağlar. Hastalar immün yeniden yapılanmaya bağlı MCH alevlenmesi ve eşlik eden Kaposi sarkomu açısından izlenmelidir (37).

Glukokortikoidler: MCH'de monoterapi olarak etkilidir ve kısa süreli semptom kontrolü sağlayabilir ancak tam remisyona nadir ve kısa sürelidir. Rituksimab monoterapisine yanıt geç ortaya çıktığından akut semptomatik hastalıkta başlangıç tedavisine ilave olarak verildiğinde semptom kontrolü sağlarlar. Bu hastalarda prednizon 1 mg/kg/gün ya da eşdeğeri sistemik inflamatuvar semptomlar yeterince kontrol altına alınana kadar rituksimaba eklenir ve daha sonra azaltılarak kesilir (22).

Sitotoksik Kemoterapi: Veriler birkaç olgu sunumu ve küçük olgu serilerine dayanmakla birlikte çeşitli tek ajan kemoterapiler (oral etoposid, vinblastin, siklofosamid, kladribin, klorambusil, lipozomal doksurubisin) MCH tedavisinde kullanılmıştır. Bu ajanlara yanıt sıklıkla kısa sürelidir ve semptomlar tedavi sonrası hızla tekrarlar. Tek ajan kemoterapiler genellikle lenfomalı hastalara uygulanan doz ve aralıklarda uygulanır. Etoposid 50 ya da 100 mg/gün po 1-7.günler 14 günlük siklularda ve maksimum yanıtı kadar ya da

100 mg/m² iv haftada bir 4 hafta uygulanabilir. Remisyon süresini uzatmak için idame yapılabilir (13). Vinblastin 4-6 mg/m² 2 haftada bir maksimum yanıtı kadar verilebilir ve toksisite gelişmemesi durumunda idame ile devam edilir (38).

Küçük olgu serilerinde rituksimabsız kombinasyon kemoterapileri (CHOP ya da CVP) ile remisyon sağlandığı görülmüştür. Ancak hastalarında çoğunda progresyon ya da enfeksiyöz toksisiteler gelişir (12,25,33,39-41). Bu veriler başlıca rituksimab öncesi döneme aittir ve bu hastalarda kombinasyon kemoterapisine rituksimab eklenmesinin etkisi bilinmemektedir. Enfeksiyon riskinin arttığı göz önünde bulundurularak tedaviye lenfomada kullanılan doz ve şemada rituksimab eklenmesi mantıklı bir yaklaşım gibi gözükmemektedir. Antiretroviral tedaviyle etkileşim nedeniyle kemoterapötik ilaç dozlarının azaltılması gerekebilir (22).

Ritüksimab: MCH'de monoterapi olarak yüksek oranda etkilidir. HIV-ilişkili MCH'deki rolü prospektif ve retrospektif çalışmalarla desteklenmiştir (34,42-47). Küçük olgu serileri HIV negatif hastalarda da etkili olduğunu göstermiştir (48-51).

MCH ve Kaposi sarkomu birlikteliği olan hastalarda rituksimab tedavisi sırasında gelişebilecek Kaposi sarkomu alevlenmeleri açısından dikkatli olmak gerekir. HIV-ilişkili MCH'de alevlenme oranı %36 ile %67 arasında bildirilmiştir (34,42,43).

Anti-İnterleukin 6 Tedavi: Siltuximab IL-6'yı ve tocilizumab IL-6 reseptörünü hedef alan monoklonal antikorlardır. Siltuximabın HIV negatif, HHV-8 negatif MCH'de FDA onayı mevcuttur (52,53). Siltuximab çalışmalarında HIV ve HHV-8 ilişkili MCH olgularının dışlandığı ve karşılaştırmaların rituksimab yerine plasebo ile yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tocilizumab MCH'de etkili bir diğer ajan olmasına rağmen yalnızca romatoid artrit ve sistemik ya da poliartiküler juvenil idiopatik artritte FDA onayı mevcuttur (22).

IL-6'yı hedefleyen monoklonal antikorların HIV ve HHV-8 ilişkili MCH'deki rolü yeterince değerlendirilmemiştir. Olgu sunumu şeklindeki raporlardan yola çıkarak benzer etkinlik göstermesi beklense de bu popülasyonda IL-6'yı hedeflemenin etkili

olup olmadığı ile ilgili prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (22).

Antiherpesvirüs Tedavi: HHV-8 litik replikasyonu MCH'de sık görülür ve patogeneizde önemli olabilir. HHV-8 litik replikasyonu sırasında viral IL-6'yı da içeren bir çok HHV-8 kaynaklı gen ürünü ekprese edilir. Bu nedenle özellikle HHV-8 viral yükü tespit edilebilen hastalarda MCH antiviral tedavi ile hedeflenebilir (54). İntravenöz ya da oral gansiklovir (55) yanısıra yüksek doz zidovudin ve valgansiklovir (56) ile başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen sidofovir (57) ile yeterli başarı elde edilememiştir.

İnterferon alfa: 3-6 aya varan tam yanıtli olgular bildirilmiştir (58).

Bortezomib: Uzun süreli klinik ve radyolojik yanıt bildiren anektodal raporlar olmasına rağmen klinik çalışma boyutunda değerlendirme gereklidir (59-62).

İmmünmodülatör Ajanlar: Ritüksimablı ya da tek başına talidomid ve lenalidomidin etkili olduğunu bildiren anektodal ve küçük boyutlu çalışmalar vardır. Bu ajanlar kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (32).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Kemoterapiye yanıt alınamayan ve hematopoetik kök hücre nakli ile uzun süreli sağkalım bildirilen olgular mevcuttur (63-65).

Tedavi Yaklaşımları: Başlangıç sistemik tedavi olarak ritüksimab monoterapisi önerilir. Tedavi 375 mg/m² haftada bir 4 hafta uygulanır ve alevlenme gösteren daha önce iyi yanıt alınmış hastalarda gerektikçe tekrarlanabilir (47,66).

Ritüksimab monoterapisine yanıt vermeyen ya da yanıt sonrası hızla relaps gelişen hastalara siltuximab monoterapisi önerilir.

Siltuximab sonrası progrese olan hastalar için ritüksimablı ya da ritüksimabsız tek ajan kemoterapi (etoposid, vinblastin ya da liposomal doksorubisin) verilebilir (13,14,67).

Dirençli ya da hızlı progresyon gösteren hastalar için R-CHOP ve R-CVP gibi kombinasyon kemoterapi rejimleri seçilebilir.

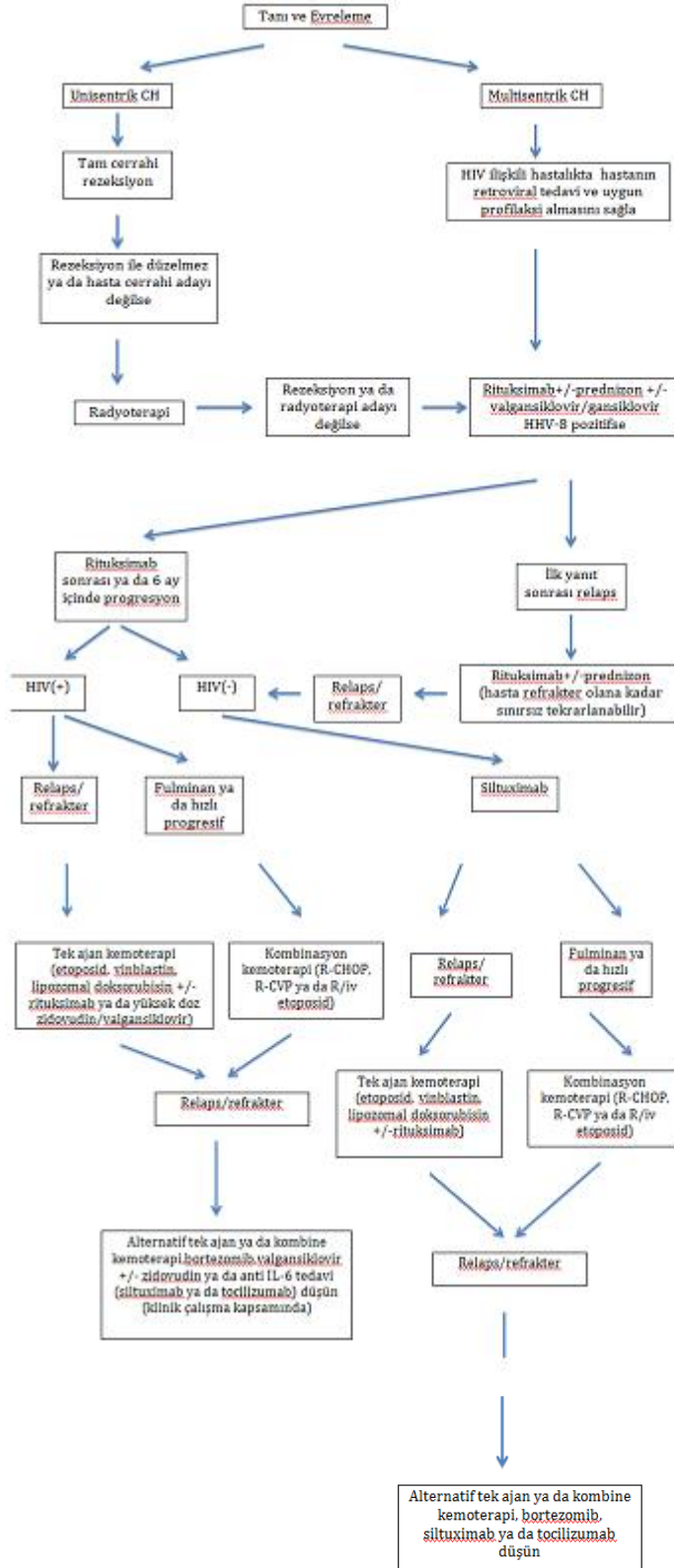
Ritüksimab monoterapisi ile yanıt elde edilemeyen ya da hızlı relaps gözlenen HIV-ilişkili MCH'de ritüksimablı ya da ritüksimabsız tek ajan kemoterapi ya da yüksek doz zidovudin ve valgansiklovir ile antiherpes tedavi önerilir (68). HIV enfeksiyonu olan MCH'li hastalarda kombinasyon tedavisi; artmış toksisite nedeniyle tedaviye dirençli, hızlı ilerleyen ya da fulminan hastalığı olan seçilmiş olgular için saklanmalıdır.

İkinci basamak tedavi sonrası progresyon geliştiğinde ritüksimablı ya da ritüksimabsız alternatif tek ajan ya da kombinasyon kemoterapileri, bortezomib, antiherpes virus tedaviler, siltuximab ya da tocilizumab düşünülmelidir. HIV pozitif hastalarda siltuximab ya da tocilizumab kullanımı sadece klinik çalışma kapsamında düşünülmelidir.

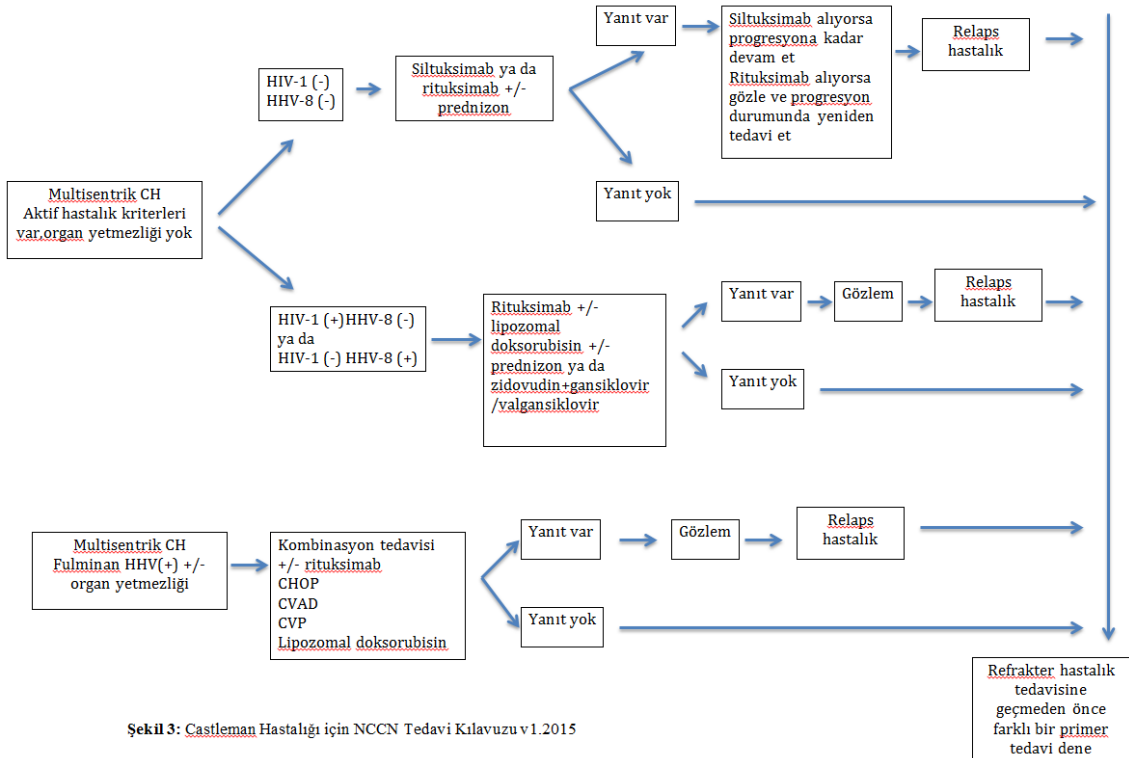
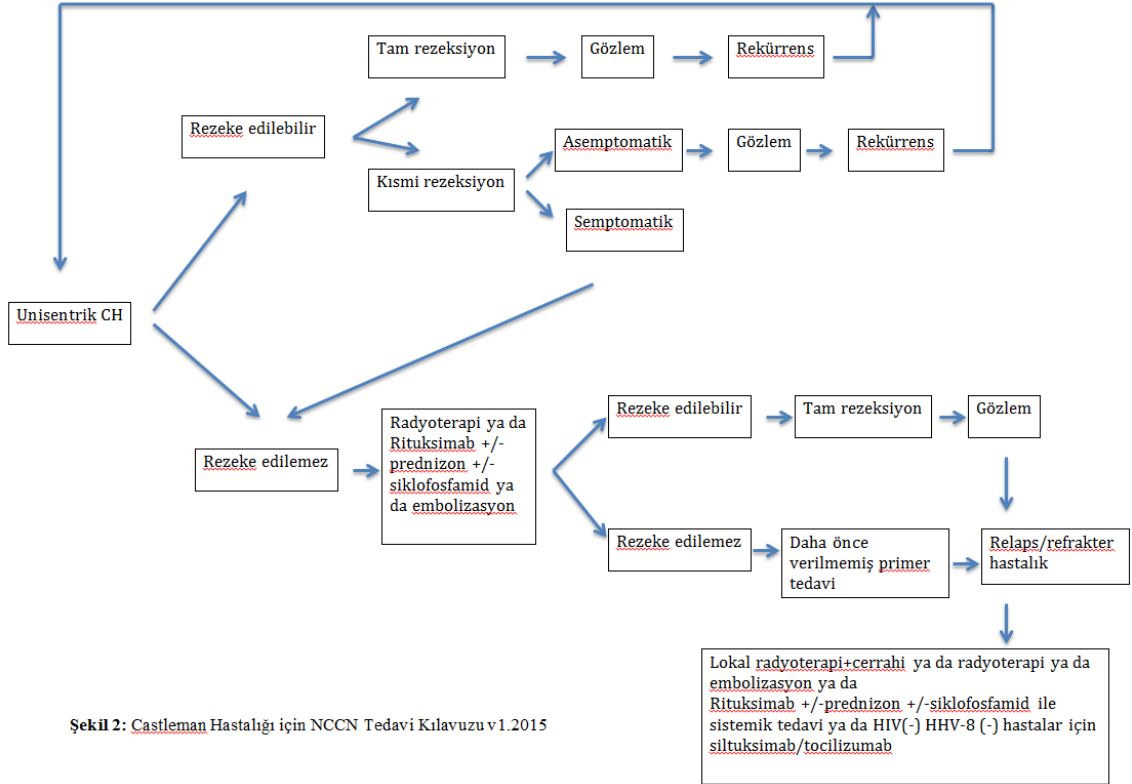
Kortikosteroidler akut semptomatik hastalıkta yardımcı olabilir ancak tek başına uzun süreli remisyona sağlamazlar bu nedenle kısa süreli semptomatik kontrol için saklanmalıdır (10,33,69-74).

IL-6 ve IL-6 reseptör antikoru HIV ilişkili MCH'de çalışılmamış olsa da klinik çalışmalarda yüksek oranda aktif gözükmektedir (52, 53, 75-78).

Şekil 1, 2, 3 ve 4'te tedavi algoritmeleri sunulmuştur.



Şekil 1: Castleman Hastalığı (CH) için Önerilen Tedavi Algoritmi (22)



Tablo 1
Castleman Hastalığı Sınıflaması (11)

Klinik sınıflama (tutulan lenf nodu sayısına göre)	Histolojik sınıflama
Unisentrik (% 47-81)	Hiyalin vasküler
Multisentrik	Plazma hücreli
	Mikst selüler
	Plazmablastik varyant (HHV-8 ilişkili)

Yanıt Değerlendirme

Yanıt değerlendirme genellikle 4 kür tedavi sonrasında öykü, fizik muayene, ve laboratuvar testleriyle (tam kan sayımı, LDH, biyokimyasal profil, IL-6, CRP, serum serbest hafif zincir düzeyi, kantitatif immünglobulinler) yapılır. Tedavi etkinliğini değerlendirmede semptomatik düzelme de majör kriterlerdendir. Tedavi sonrası görüntüleme yöntemi olarak PET-BT seçilebilir. Tedavi yanıtına; öykü, fizik muayene ve BT veya PET-BT'den elde edilen bilgilere göre karar verilir. Bu amaçla lenfomada kullanılan Lugano kriterleri kullanılır.

Yanıt veren fakat persistan hastalık aktivitesi bulguları olan hastalarda tedavi 2-3 ay sonra tekrarlanabilir. IL-6'yı hedefleyen tedavi verildiyse sürekli devam edilmelidir.

En az kısmi yanıt alınan hastalar komplikasyonlar ve hastalık progresyonu açısından periyodik olarak izlenmelidir. Vizit sıklığı hem hasta hem takip eden hekime göre belirlenmelidir. Genellikle 2-3 ayda bir öykü, fizik muayene ve serum biyo belirteçleriyle (IL-6, CRP, serum serbest hafif zincir düzeyi, kantitatif immünglobulinler) değerlendirme önerilir.

Tam yanıt alınan hastalar yılda bir BT veya PET-BT ve serum biyo belirteçleriyle takip edilmelidir. Hastalısız yaşayan hastalarda 5 yıldan sonra görüntüleme bırakılabilir (32).

Sonuç olarak, CH nadir ama hayatı tehdit edebilen önemli bir hastalıktır. Malign bir hastalık olmamakla birlikte malign hastalıklara eşlik edebilir ya da zaman içerisinde malign hastalıklara dönüşüm görülebilir. Bu nedenle hastaların uzun dönem düzenli takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Castleman, B. (1954). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exdrcises, care 40011. *New Eng J Med*, 9, 26-30.
- Bonekamp, D., Hruban, R. H., & Fishman, E. K. (2014, June). The great mimickers: Castleman disease. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 35, No. 3, pp. 263-271). WB Saunders
- Eward, W. C., DeWitt, S. B., Brigman, B. E., Kontogeorgakos, V., & Lagoo, A. S. (2014). Extranodal Castleman disease of the extremities: a case report and review of the literature. *Skeletal radiology*, 43(11), 1627-1631.
- Coca, S., Salas, I., Martínez, R., Saez, M. A., & Vaquero, J. (2008). Meningeal Castleman's disease with multifocal involvement: a case report and review of literature. *Journal of neuro-oncology*, 88(1), 37-41.
- Hakozaki, M., Tajino, T., Yamada, H., Kikuchi, S., Hashimoto, Y., & Konno, S. (2010). Intramuscular Castleman's disease of the deltoid: a case report and review of the literature. *Skeletal radiology*, 39(7), 715-719.
- Iaconetta G., Friscia M., Dell'Aversana Orabona G., de Biasi S., Romano A., Piombino P., Grazian P., Abbate V., Salzano G., Magliotto F., Califano L. (2014). Castleman's disease mimicking a parotid gland tumor: report of a case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 18 (8), 1241-1246.
- Tunru-Dinh, V. W., Ghani, A., & Tom, Y. D. (2007). Rare case of Castleman disease involving the pancreas. *The American surgeon*, 73(12), 1284-1287.
- Ogoshi, T., Kido, T., Yatera, K., Oda, K., Kawanami, T., Ishimoto, H., ... & Mukae, H. (2013). Assessment of pathologically diagnosed patients with Castleman's disease associated with diffuse parenchymal lung involvement using the diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Lung*, 191(6), 575-583.
- Koppens, J. M., Pon, J. A., Allen, J., & Sloan, B. H. (2004). Clinical Case Notes. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 32(1), 108-110.
- Keller, A. R., Hochholzer, L., & Castleman, B. (1972). Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 29(3), 670-683.
- Cervantes, C. E., & Correa, R. (2015). Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus*, 7(11).
- Herrada, J., Cabanillas, F., Rice, L., Manning, J., & Pugh, W. (1998). The clinical behavior of localized

- and multicentric Castleman disease. *Annals of Internal Medicine*, 128(8), 657-662.
13. Scott, D., Cabral, L., & Harrington, W. J. (2001). Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *American journal of hematology*, 66(2), 148-150.
 14. Oksenhendler, E., Boulanger, E., Galicier, L., Du, M. Q., Dupin, N., Diss, T. C., ... & Clauvel, J. P. (2002). High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*, 99(7), 2331-2336.
 15. Bélec, L., Mohamed, A. S., Authier, F. J., Hallouin, M. C., Soe, A. M., Cotigny, S., ... & Gherardi, R. K. (1999). Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood*, 93(11), 3643-3653.
 16. Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S., & Lee, F. (1994). Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 266(5192), 1865.
 17. Soulier, J., Grollet, L., Oksenhendler, E., Cacoub, P., Cazals-Hatem, D., Babinet, P., ... & Sigaux, F. (1995). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease [see comments]. *Blood*, 86(4), 1276-1280.
 18. An, J., Lichtenstein, A. K., Brent, G., & Rettig, M. B. (2002). The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces cellular interleukin 6 expression: role of the KSHV latency-associated nuclear antigen and the API response element. *Blood*, 99(2), 649-654.
 19. Keller, S. A., Hernandez-Hopkins, D., Vider, J., Ponomarev, V., Hyjek, E., Schattner, E. J., & Cesarman, E. (2006). NF-κB is essential for the progression of KSHV-and EBV-infected lymphomas in vivo. *Blood*, 107(8), 3295-3302.
 20. Polizzotto, M. N., Uldrick, T. S., Wang, V., Aleman, K., Wyvill, K. M., Marshall, V., ... & Steinberg, S. M. (2013). Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 122(26), 4189-4198.
 21. Stebbing, J., Adams, C., Sanitt, A., Mletzko, S., Nelson, M., Gazzard, B., ... & Bower, M. (2011). Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 118(2), 271-275.
 22. Soumerai, J. D., Sohani, A. R., & Abramson, J. S. (2014). Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*, 21(4), 266-278.
 23. Talat, N., Belgaumkar, A. P., & Schulte, K. M. (2012). Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Annals of surgery*, 255(4), 677-684.
 24. Castleman, B., Iverson, L., & Menendez, V. P. (1956). Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 9(4), 822-830.
 25. Chronowski, G. M., Ha, C. S., Wilder, R. B., Cabanillas, F., Manning, J., & Cox, J. D. (2001). Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 92(3), 670-676.
 26. de Vries, I. A., van Acht, M. M., Demeyere, T. B., Lybeert, M. L., de Zoete, J. P., & Nieuwenhuijzen, G. A. (2010). Neoadjuvant radiotherapy of primary irresectable unicentric Castleman's disease: a case report and review of the literature. *Radiation Oncology*, 5(1), 1.unicentric Castleman's disease: a case report and review of the literature. *Radiation Oncology*, 5(1), 1.
 27. Li, Y. M., Liu, P. H., Zhang, Y. H., Xia, H. S., Li, L. L., Qu, Y. M., ... & Pu, Y. D. (2011). Radiotherapy of unicentric mediastinal Castleman's disease. *Chinese journal of cancer*, 30(5), 351.
 28. Matthiesen, C., Ramgopol, R., Seavey, J., Ahmad, S., & Herman, T. (2012). Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castleman's disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. *Radiology and oncology*, 46(3), 265-270.
 29. Miranda, F. A., Faria, V. H. C., Arruda, G. V., & Silva, L. G. B. D. (2013). Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39(1), 116-118.
 30. Neuhof, D., & Debus, J. (2006). Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. *Acta Oncologica*, 45(8), 1126-1131.
 31. Noh, O. K., Lee, S. W., Lee, J. W., Kim, S. Y., Kim, C. S., Choi, E. K., ... & Ahn, S. D. (2013). Cases report of unicentric Castleman's disease: revisit of radiotherapy role. *Radiation oncology journal*, 31(1), 48-54.
 32. <http://www.uptodate.com/contents/unicentric-castlemans-disease>
 33. Frizzera, G., Peterson, B. A., Bayrd, E. D., & Goldman, A. (1985). A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 3(9), 1202-1216.
 34. Bower, M., Newsom-Davis, T., Naresh, K., Merchant, S., Lee, B., Gazzard, B., ... & Nelson, M. (2011). Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 29(18), 2481-2486.
 35. Bower, M. (2010). How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 116(22), 4415-4421.
 36. Mylona, E. E., Baraboutis, I. G., Lekakis, L. J., Georgiou, O., Papastamopoulos, V., & Skoutelis, A. (2008). Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS rev*, 10(1), 25-35.
 37. Zietz, C., Bogner, J. R., Goebel, F. D., & Löhrs, U. (1999). An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *New England Journal of Medicine*, 340(24), 1923-1924.
 38. Oksenhendler, E., Duarte, M., Soulier, J., Cacoub, P., Welker, Y., Cadranet, J., ... & Raphael, M. (1996). Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *Aids*, 10(1), 61-68.
 39. Loi, S., Goldstein, D., Clezy, K., Milliken, S. T., Hoy, J., & Chipman, M. (2004). Castleman's disease and HIV infection in Australia. *HIV medicine*, 5(3), 157-162.
 40. Seo, H. Y., Kim, E. B., Kim, J. W., Shin, B. K., Kim, S. J., & Kim, B. S. (2009). Complete remission in a patient with human herpes virus-8 negative multicentric Castleman disease using CHOP chemotherapy. *Cancer Research and Treatment*, 41(2), 104-107.
 41. Lee, J. H., Kwon, K. A., Lee, S., Oh, S. Y., Kwon, H. C., Han, J. Y., ... & Kim, S. H. (2010). Multicentric

- Castleman disease complicated by tumor lysis syndrome after systemic chemotherapy. *Leukemia research*, 34(1), e42-e45.
42. Gérard, L., Bérezné, A., Galicier, L., Meignin, V., Obadia, M., De Castro, N., ... & Chevret, S. (2007). Prospective Study of Rituximab in Chemotherapy-Dependent Human Immunodeficiency Virus-Associated Multicentric Castleman's Disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(22), 3350-3356.
 43. Bower, M., Powles, T., Williams, S., Davis, T. N., Atkins, M., Montoto, S., ... & Gazzard, B. (2007). Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Annals of Internal Medicine*, 147(12), 836-839.
 44. Hoffmann, C., Schmid, H., Müller, M., Teutsch, C., van Lunzen, J., Esser, S., ... & Reuter, S. (2011). Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 118(13), 3499-3503.
 45. Marcelin, A. G., Aaron, L., Mateus, C., Gyan, E., Gorin, I., Viard, J. P., ... & Dupin, N. (2003). Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood*, 102(8), 2786-2788.
 46. Marrache F., Larroche C., Memain N., Bouchaud O., Robineau M., Hermine O., Lortholary O. (2003). Prolonged remission of HIV-associated multicentric castelman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS*, 17, 1409-1410.
 47. Powles, T., Stebbing, J., Montoto, S., Nelson, M., Gazzard, B., Orkin, C., ... & Bower, M. (2007). Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 110(12), 4132-4133.
 48. Cervera Grau J.M., Galiana Esquerdo G., Llorca Ferrandiz C., Briceño García H., Díaz Castellano M., Ferriz Moreno P. (2006). Complete remission in a pancytopenic HIV negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman's disease induced with anti-CD20. *Clin Transl Oncol.*, 8 (7), 540-541.
 49. Nicoli, P., Familiari, U., Bosa, M., Alice, T., Mete, F., Morotti, A., ... & Guerrasio, A. (2009). HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: early and sustained complete remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi sarcoma. *International journal of hematology*, 90(3), 392-396.
 50. Law, A. B., Ryan, G., Lade, S., & Prince, H. M. (2010). Development of Kaposi's sarcoma after complete remission of multicentric Castleman's disease with rituximab therapy in a HHV8-positive, HIV-negative patient. *International journal of hematology*, 91(2), 347-348.
 51. Ide, M., Kawachi, Y., Izumi, Y., Kasagi, K., & Ogino, T. (2006). Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *European journal of haematology*, 76(2), 119-123.
 52. Kurzrock, R., Voorhees, P. M., Casper, C., Furman, R. R., Fayad, L., Lonial, S., ... & Van De Velde, H. (2013). A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. *Clinical cancer research*, 19(13), 3659-3670.
 53. Van Rhee, F., Casper, C., Voorhees, P. M., Fayad, L. E., Van de Velde, H., Vermeulen, J., ... & Kurzrock, R. (2015). 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. *Oncotarget*, 6(30), 30408.
 54. Schulte, K. M., & Talat, N. (2010). Castleman's disease—a two compartment model of HHV8 infection. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(9), 533-543.
 55. Casper, C., Nichols, W. G., Huang, M. L., Corey, L., & Wald, A. (2004). Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*, 103(5), 1632-1634.
 56. Senanayake, S., Kelly, J., Lloyd, A., Waliuzzaman, Z., Goldstein, D., & Rawlinson, W. (2003). Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. *Journal of medical virology*, 71(3), 399-403.
 57. Berezne, A., Agbalika, F., & Oksenhendler, E. (2004). Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 103(11), 4368-4369.
 58. Oksenhendler, E., Duarte, M., Soulier, J., Cacoub, P., Welker, Y., Cadranet, J., ... & Raphael, M. (1996). Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *Aids*, 10(1), 61-68.
 59. Hess, G., Wagner, V., Kreft, A., Heussel, C., & Huber, C. (2006). Effects of bortezomib on pro-inflammatory cytokine levels and transfusion dependency in a patient with multicentric Castleman Disease. *British journal of haematology*, 134(5), 544-545.
 60. Khan, A. A., Siraj, F., Bhargava, M., & Aggarwal, S. (2012). Successful treatment of multicentric Castleman's disease accompanying myeloma with bortezomib. *BMJ case reports*, 2012, bcr2012007646.
 61. Sobas, M. A., Alonso Vence, N., Diaz Arias, J., Bendaña Lopez, A., Fraga Rodriguez, M., & Bello Lopez, J. L. (2010). Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to pooms syndrome (MCD-POEMS variant). *Annals of hematology*, 89(2), 217-219.
 62. Yuan, Z. G., Dun, X. Y., Li, Y. H., & Hou, J. (2009). Treatment of multicentric Castleman's Disease accompanying multiple myeloma with bortezomib: a case report. *Journal of hematology & oncology*, 2(1), 1.
 63. Repetto, L., Jaiprakash, M. P., Selby, P. J., Gusterson, B. A., Williams, H. J. H., & McElwain, T. J. (1986). Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematological oncology*, 4(3), 213-217.
 64. Advani, R., Warnke, R., & Rosenberg, S. (1999). Treatment of multicentric Castleman's disease complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem-cell support. *Annals of oncology*, 10(10), 1207-1209.
 65. Ganti, A. K., Pipinos, I., Culcea, E., Armitage, J. O., & Tarantolo, S. (2005). Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *American journal of hematology*, 79(3), 206-210.
 66. Casquero, A., Barroso, A., Guerrero, M. L. F., & Górgolas, M. (2006). Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Annals of hematology*, 85(3), 185-187.

67. Uldrick, T., Polizzotto, M., O'Mahony, D., Aleman, K., Wyvill, K., Steinberg, S. M., ... & Little, R. F. (2010). Rituximab combined with liposomal doxorubicin (R-Dox) in HIV-infected patients with severe Kaposi sarcoma-associated herpes virus (KSHV) associated multicentric Castleman disease (MCD). *Infectious Agents and Cancer*, 5(1), 1.
68. Uldrick T.S., Polizzotto M.N., Aleman K., O'Mahony D., Wyvill K.M., Wang V., Marshall V., Pittaluga S., Steinberg S.M., Tosato G., Whitby D., Little R.F., Yarchoan R. (2011). High-dose zidovudine plus valganciclovir for kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood*, 117(26), 6977-698
69. Summerfield, G. P., Taylor, W., Bellingham, A. J., & Goldsmith, H. J. (1983). Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *Journal of clinical pathology*, 36(9), 1005-1011.
70. Weisenburger, D. D., Nathwani, B. N., Winberg, C. D., & Rappaport, H. (1985). Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Human pathology*, 16(2), 162-172.
71. Stanley, M. W., Frizzera, G., & Dehner, L. P. (1985). Castleman's disease, plasma-cell type. Diagnosis of central nervous system involvement by cerebrospinal fluid cytology. *Acta cytologica*, 30(5), 481-486.
72. Donaghy, M., Hall, P., Gawler, J., Gregson, N. A., Leibowitz, S., Jitpimolmard, S., ... & Thomas, P. K. (1989). Peripheral neuropathy associated with Castleman's disease. *Journal of the neurological sciences*, 89(2), 253-267.
73. Bowne, W. B., Lewis, J. J., Filippa, D. A., Niesvizky, R., Brooks, A. D., Burt, M. E., & Brennan, M. F. (1999). The management of unicentric and multicentric Castleman's disease. *Cancer*, 85(3), 706-717.
74. Hwang, J. H., Kim, H., Choe, H. S., Kim, Y. K., Kim, H. B., & Bang, S. M. (2007). Castleman disease presenting with jaundice: a case with the multicentric hyaline vascular variant. *The Korean journal of internal medicine*, 22(2), 113-117.
75. van Rhee F., Wong R.S., Munshi N., et al. (2014). Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet oncol*, 15(9), 966-974.
76. Nagao, A., Nakazawa, S., & Hanabusa, H. (2014). Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *Journal of hematology & oncology*, 7(1), 1.
77. Turcotte, L. M., Correll, C. K., Reed, R. C., & Moertel, C. L. (2014). Sustained remission of severe multicentric Castleman disease following multiagent chemotherapy and tocilizumab maintenance. *Pediatric blood & cancer*, 61(4), 737-739.
78. Song, S. N. J., Tomosugi, N., Kawabata, H., Ishikawa, T., Nishikawa, T., & Yoshizaki, K. (2010). Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*, 116(18), 3627-3634.