

Research Article / Araştırma Makalesi

Our Clinical Experience About Castleman Disease : A Single Institution Experience

Castleman Hastalığı Hakkındaki Klinik Tecrübemiz: Tek Merkez Deneyimi

Müzeyyen Aslaner Ak¹, Doğançan Yılmaz^{2*}, Şehmus Ertop¹

ABSTRACT

Aim: Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder. Histologically, it can be classified as hyaline vascular and plasma cell variant. Many tissues such as lung, salivary glands, larynx, parotid gland, pancreas and meninges may be involved. This study aimed to retrospectively evaluate the clinical and laboratory findings, survival rates and treatment responses of patients diagnosed with Castleman in our clinic.

Material and Method: In this study, the data of 5 patients diagnosed with Castleman disease in our clinic between 2013 and 2023 were analyzed. The patients were evaluated in three groups as unicentric Castleman disease, Human Herpes Virus-8 positive multicentric Castleman disease and Human Herpes Virus-8 negative/ idiopathic multicentric Castleman disease.

Results: The median age of the 5 patients in the study was 59.6 years (38-89). There were 3 male and 2 female patients in the study. Two of the patients were classified as unicentric Castleman Disease and 3 as multicentric Castleman Disease. Two of the multicentric Castleman Disease patients were Human Herpes Virus-8 positive and the other one was idiopathic.

Conclusion: Castleman disease is a rare disease and should be kept in mind in the differential diagnosis of asymptomatic patients with localized lymphadenopathy and patients with diffuse systemic symptoms who are examined for lymphoproliferative disease.

Key Words : Unicentric Castleman disease, Multicentric Castleman disease, HIV, HHV-8.

Öz

Amaç: Castleman hastalığı nadir görülen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Histolojik olarak hiyalin vasküler ve plazma hücreli varyant olarak sınıflandırılabilir. Akciğer, tükürük bezleri, larinks, parotis bezi, pankreas ve meninkler gibi birçok doku tutulabilir. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde Castleman hastalığı tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını, sağkalım oranlarını ve tedavi yanıtlarını geriye dönük olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2013-2023 yılları arasında kliniğimizde Castleman hastalığı tanısı almış 5 hastanın verileri incelenmiştir. Hastalar unisentrik Castleman hastalığı, Human Herpes Virüs-8 pozitif multisentrik Castleman hastalığı ve Human Herpes Virüs-8 negatif/idiyopatik multisentrik Castleman hastalığı olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan 5 hastanın ortanca yaş değeri 59,6 (38-89) olarak hesaplanmıştır. Çalışmada 3 erkek 2 kadın hasta vardır. Hastalardan 2 tanesi unisentrik Castleman Hastalığı, 3 tanesi de multisentrik Castleman Hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Multisentrik Castleman Hastalığı hastalarının da iki tanesi Human Herpes Virüs-8 pozitif, diğeri de idiyo patiktir.

Sonuç: Castleman hastalığı oldukça nadir görülen bir hastalık olup; asemptomatik lokalize lenfadenopatili olgular ile yaygın sistemik semptomları olup lenfoproliferatif hastalık açısından tetkik edilen olgularda ayırıcı tanıda mutlaka akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Unisentrik Castleman Hastalığı, Multisentrik Castleman Hastalığı, HIV, HHV-8.

1. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
2. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 07/09/2023
Kabul Tarihi: 06/10/2023
Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

*Sorumlu Yazar

Doğançan Yılmaz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kozlu 67100 Zonguldak, Türkiye

Phone: + 90 5377342784, E-mail: dcnymaz@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6328-1979

Cite this article: Yılmaz D, Aslaner Ak M, Ertop E. Our Clinical Experience About Castleman Disease : A Single Institution Experience. Ağrı Med J. 2023;1(3):97-99.

Giriş

İlk kez Benjamin Castleman tarafından 1956 yılında tanımlanmış olan Castleman hastalığı (CH), non-malign lenfadenopatinin yaygın sebeplerinden biri olup literatürde oldukça nadir karşılaşılan bir hastalıktır (1). Castleman hastalığının Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 4300-5200 arasındadır ancak diğer çalışmalarda bu oran daha düşüktür (2). Prospektif yapılan klinik çalışmaların sayısının azlığı, çalışmalardan elde edilen bilgilerin kısıtlılığı istatistiksel gücü ve tam anlamıyla hastalığı anlamayı sınırlandırmaktadır (3). Tanımlandıktan sonra yıllar içinde hastalığın klinik ve patolojik özellikleri çok genişlemiştir. Bu nedenle CH, ortak histopatolojik özellikler gösteren diğer hastalıkları (hematolojik, immünolojik, onkolojik, romatolojik ve virolojik hastalıklar vb.) içeren geniş bir yelpazede değerlendirilmelidir. CH, tutulan lenf nodu bölgesine ve histopatolojik tipine göre sınıflandırılmaktadır (4). Günümüzde ise CH öncelikle unisentrik ve multisentrik CH olmak üzere 2 sınıfa ayrılmaktadır. Multisentrik CH (MCH) da Crow-Fukase sendromu ile ilişkili, Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) ilişkili ve idiyopatik olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır (2). İdiyopatik MCH (iMCH) da trombositopeni, asit, retikülün fibrozis, renal disfonksiyon, organomegali (TAFRO) sendromu ilişkili ve idiyopatik NOS (iNOS) olmak üzere 2 grupta sınıflandırılırken; HHV-8 ilişkili CH ise insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif ve HIV negatif olmak üzere 2 gruba ayrılacak şekilde değerlendirilmektedir (2). CH, histopatolojik tipe göre de hiyalen vasküler, plazma hücreli varyant, mikst tip, hipervasküler tip ve plazmablastik tip olmak üzere sınıflandırılmaktadır (4).

Bu çalışmada kliniğimizde CH tanısı konularak takip edilen 5 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını, takiplerinde sağ kalım oranları ile tedavi yanıtlarını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 1 Ocak 2013-28 Şubat 2023 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hematoloji kliniğinde CH tanısı konularak başvuran 5 hastanın geriye dönük değerlendirmesi yapılarak oluşturulmuştur. Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının (Karar No: 2023/06) 23.03.2023 tarihinde onayı alınarak Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde düzenlenmiştir. Hasta verileri elektronik hasta dosya sisteminden elde edilmiştir. Sınıflandırma ve tanı kriterleri ise CH Uluslararası İş birliği tarafından 2016-2017 senelerinde yayınlanan kriterlere göre yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 5 hastanın ortanca yaş değeri 59,6 (38-89) olarak hesaplandı. Çalışmada 3 erkek 2 kadın hasta vardı. 3 hasta MCH olup bunların iki tanesi HHV-8 pozitif iken diğeri idiyopatikti. 2 hasta ise unisentrik Castleman hastalığı (UCH) olup, bu gruptaki hastaların patolojik tipi de hiyalen vasküler tip ve plazmasotik tip ile uyumlu idi. HHV-8 pozitif multisentrik Castleman hastalığı (HHV-8+MCH) grubundaki 2 hastamızdan birinde HIV pozitif. MCH grubundaki hastalarda anemi, lenfadenopati ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği vardı. HHV-8+MCH grubundaki HIV pozitif hastada ayrıca ateş ve hepatosplenomegali de vardı. Tüm hastaların klinik şikayetleri ise benzerlik göstermekte idi (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hastalar	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Özellikler					
Yaş	46	89	38	55	70
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek
Kronik Hastalık	-	Hipotiroid, PR,BPPV	-	-	-
Tanı yeri	Sol uyluk Kitle	Koltuk Altı LN	Boyun LN	Kemik iliği	Boyun LN
Ateş	-	-	+	-	-
Kilo kaybı/Gece Terlemesi	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Lenfadenopati	-	+	+	+	+
HM / SM	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-
Halsizlik	-	+	+	+	+
Asit, ödem	-	-	-	+	+
Ölüm	Yok	Yok	Var	Var	Var

(PR: Polimiyaljiya romatika, BPPV: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo, LN: Lenf nodu, HM: Hepatomegali, SM: Splenomegali)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar parametreleri.

Laboratuvar Parametreleri	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Hemoglobin (gr/dL)	13,4	10,5	8,1	5,8	13
Lökosit sayısı (10 ⁹ /L)	4,3	6,6	2,9	4,4	5,2
Trombosit sayısı (mm ³)	247	195	315	134	238
CRP (mg/L)	1,2	100	68	103	3
Sedimentasyon (mm/saat)	15	5	113	84	20
HHV-8 pozitifliği	-	+	+	-	-
HIV pozitifliği	-	-	+	-	-
Albümin değeri (g/dL)	5	3,2	3,3	3,3	3,6
GFR (mL/dk/1,73m ²)	107	67	55	46	54
Hiperglobulinemi	-	-	-	+	+
Coombs pozitifliği	?	?	-	+	-
ANA pozitifliği	?	?	?	+	?

(CRP: C reaktif protein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HHV-8: Human Herpes Virüs-8, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, ?: Bilinmiyor)

Tartışma

Benjamin Castleman tarafından tıp literatürüne dahil edilen CH'nin, nadir görülmesinden dolayı patogenezi ve klinik seyri hakkında yorum yapabilmek zordur. Ancak uzun yıllar çalışmalara konu olmuş ve halen de üzerinde araştırmaların devam ettiği bu hastalığın tanı ve sınıflandırması Fajgenbaum ve arkadaşları (4, 5) tarafından yapılmıştır. UCH yaşamın 3 ve 4. dekadında daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı ise 1.4:1'dir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre tanı konulmuş CH

olgularının retrospektif taramasında %75'inin unisentrik olduğu belirtilmiştir (7, 8). HHV-8 veya HIV enfeksiyonu ile ilişkili değildir (9). UCH fizik muayenede veya görüntüleme çalışmalarında büyümüş bir lenf nodu saptandığında ortaya çıkmaktadır (6, 10). Lenf nodları sıklıkla torakal ve servikal bölgede karşımıza çıkmaktadır (6, 11). Genellikle asemptomatik olmasına karşın bazı hastalarda baskı etkisinden dolayı semptomatik olabilmektedir. Cerrahi eksizyon küratiftir. Yorgunluk, kilo kaybı ve halsizlik gibi semptomlar nadiren ortaya çıkmaktadır (12). Tek merkezli çalışmamızda yer alan UCH grubundaki hastalar yayınlanmış literatüre uyumlu olarak asemptomatik şekilde başvurmuştu. ABD'de 2012 senesinde yapılan ve 404 olgunun yer aldığı bir başka çalışmada ise UCH oranı %68 olarak hesaplanmıştır (6). Kliniğimize 10 yıllık periyotta başvurmuş olan 5 hastanın içerisinde %40 oranında UCH vardı. ABD'de yapılan çalışmada medyan yaş 34 (2-84 yaş) olarak saptanırken çalışmamızda ise 59,6 (38-89) olarak saptanmıştır. Pribly ve arkadaşlarının (13) yapmış olduğu çalışmada UCH grubu hastaların içerisinde kadın cinsiyetin baskın olduğu saptanmıştı. HHV-8+MCH grubunda literatürde erkek hastaların oranı yüksektir. Çalışmamızdaki 2 olgudan biri kadın diğeri erkektir.

CH geniş bir bakış açısıyla değerlendirilmelidir. Özellikle CH'yi lenfomalardan ayırt edebilmek önemlidir. Lenfomalarda olduğu gibi B semptomlarının CH'de de olabileceği unutulmamalıdır. Talat ve arkadaşlarının (6) yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda yer alan UCH'de de hemogram ve biyokimyasal parametrelerde bozukluk yoktu. Ancak MCH grubundaki hastalarda anemi, CRP yüksekliği, sedimentasyon yüksekliği, GFR düşüklüğü, ANA ve Coombs pozitifliği ve immünglobulin yüksekliği vardı.

MCH ve UCH arasındaki klinik semptomların etyolojisi halen tanımlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmaların ışığında viral ajanların rol oynayabileceği saptanmıştır. Özellikle HHV-8'in MCH ile ilişkilendirildiği çalışmalar olmuştur. HHV-8, Epstein-Barr virüsüne (EBV) benzeyen bir gamma Herpes virüsüdür. HHV-8 pozitifliğine rastlanması virüsün endemik olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir ve bu oran %2-50 arasında değişmektedir (14). HHV-8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığı (HHV-8+MCH), herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilmekte ancak çoğu bizim çalışmamızda da olduğu gibi yetişkin döneminde ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğu erkektir (15, 16). Çalışmamızda da HHV-8 pozitifliği %40 olarak saptanmıştır. HIV pozitif ve HHV-8+MCH'si olan hastalarda klinik bulgular ateş, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, pulmoner semptomlar, ödem ve asit olarak karşımıza çıkmaktadır(17). Literatüre benzer şekilde çalışmamızdaki hastalarda da klinik şikayetlerin Interlokin-6 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

MCH ile takipli hastaların üçte birinde HHV-8 negatiftir. HHV-8 pozitif olgularla neredeyse aynı klinik ve histopatolojik özelliklere sahiptir. Ancak halen etyolojisi bilinmemektedir. Bu grup HHV-8 negatif MCH veya iMCH olarak sınıflandırılmaktadır (5). Çalışmamızdaki hastalarda olduğu gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir.

CH ile ilgili literatürdeki bilgilerde, tedaviler genellikle cerrahi rezeksiyon, sistemik kemoterapi, steroid tedavisi ve IL-6'a yönelik ajanların kullanıldığı tedaviler olarak karşımıza çıkmıştır(18). Tek merkezli retrospektif çalışmamızdaki hastalara uygulanan tedavilere bakacak olursak UCH grubundaki hastaların cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapi ile takip edildiği görülmüştür. HIV ve HHV-8 pozitifliğinin olduğu MCH grubundaki hasta ise antiviral tedavi ile takip edilmişti. HHV-8 pozitifliği olan diğer olguda ise radyoterapi tercih edilmişti.

Sadece bir hastada CHOP (siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon) içeren kemoterapi tedavisi uygulanmıştı. Sağ kalım açısından hastalarımız değerlendirildiğinde UCH grubunda önceki çalışmalara göre neredeyse sağlıklı hastalar ile eşit bir yaşam beklentisi vardır. Bizim çalışmamızda yer alan bu grup hastalarımız cerrahi ve radyoterapi sonrası yaşamını halen devam ettirmektedir. MCH grubundaki hastalarda ölüm riski yapılan çalışmalarda daha yüksek saptanmış olup çalışmamızda da %66 olarak değerlendirilmişti. Ayrıca HHV-8+MCH grubunda ölüm oranı da iMCH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda iMCH grubundaki ölüm oranı %100; HHV-8+MCH grubundaki ölüm oranı ise %50 olarak hesaplanmıştı. Bu oranın farklı hesaplanmasının hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın eksik yönleri değerlendirildiğinde hasta sayımız literatürdeki hasta sayılarına göre daha azdı. Ancak bölgenin coğrafi şartları ve hasta popülasyonu göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde oran diğer merkezlerle benzerlik göstermekteydi. CH'nın medikal tedavisindeki tecrübemiz, sadece iki hastaya tedavi verebilmemizden dolayı ve sistemik tedavi olarak sadece CHOP protokolü uyguladığımız için zayıf kaldı. Sistemik lenfomalarda kullanılabilecek steroid, IL-6'a yönelik ajanlar gibi diğer tedaviler konusundaki tecrübelerimiz literatürlerle sınırlı kaldı. Çalışmamızda iMCH grubunun alt tipindeki TAFRO ve iNOS grubundan hasta örneği olmamasından dolayı da bu grup ile ilgili tecrübemiz olmadı.

KAYNAKLAR

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9(4):822-30.
2. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-64.
3. Alzahrani M, Leitch HA. Castleman disease: delineating the spectrum. *Br J Haematol*. 2018;180(2):173-4.
4. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
5. 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):2924-33.
6. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012;255(4):677-84.
7. Pauwels P, Dal Cin P, Vlasveld LT, Aleva RM, van Erp WF, Jones D. A chromosomal abnormality in hyaline vascular Castleman's disease: evidence for clonal proliferation of dysplastic stromal cells. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):882-8.
8. Reichard KK, Robinett S, Foucar MK. Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet*. 2011;204(6):323-7.
9. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014;21(4):266-78.
10. 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):670-83.
11. Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1658-68.
12. Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):84.
13. Pribly K, Vakayil V, Farooqi N, et al. Castleman disease: A single-center case series. *Int J Surg Case Rep*. 2021;80:105650.
14. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018;180(2):206-16.
15. 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):2481-6.
16. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, Boutboul D, Oksenhendler E, Galicier L. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):833-42.
17. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008;10(1):25-35.
18. Köseoğlu FD, Demir D, Soyer N, et al. Castleman's Disease with All Aspects: Single Center Experience with Long Term Follow-up. *LLM Dergi*. 2018;2:34-41.