

CASTLEMANOVA CHOROBA Z POHLĀDU CHIRURGA

CASTLEMAN DISEASE FROM THE SURGICAL POINT OF VIEW

MUDr. Štefan Nemergut

MUDr. Viktor Rekeň

MUDr. Luis Miguel Arciniegas Rodriguez

prof. MUDr. Štefan Durdík, PhD., MHA

Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA, Bratislava

Abstrakt: Castlemanova choroba je zriedkavá lymfoproliferatívnaneklonálna choroba s nejednoznačne jasnou etiopatogenezou. Prvý publikovaný prípad popísal v roku 1956 dr.Castelman, odtiaľ pochádza názov tejto choroby. Klinicky sa ochorenie manifestuje v dvoch základných formách, a to akounicentrická alebo multicentrická forma. Pri unicentrickej forme nachádzame tumorózne ložisko, ktoré rastie prevažne expanzívne a väčšinou odtláča okolité štruktúry. Metódou liečby je chirurgické odstránenie ložiska s negatívnymi resekčnými okrajmi. Pri multicentrickej forme býva mnohopočetný rast ložísk a doporučená je histologizácia procesu s následnou systémovou dlhotrvajúcou liečbou. Prognóza pri unicentrickej forme býva priaznivá a väčšina pacientov dlhodoba prežíva bez známk recidívy. U multicentrickej formy naopak môže mať ochorenie až fulminantný priebeh s multiorgánovým zlyhávaním a početnými recidívami ochorenia. Preto pacienti bývajú dlhodobo systémovo liečení a sledovaní. Na záver autori prinášajú 2 kazuistiky pacientov s unicentrickou formou Castlemanovej choroby, ktorý boli primárne liečení chirurgicky.

Kľúčové slová: Castlemanova choroba, chirurgická liečba, kazuistika

Abstract: Castleman disease is a rare lympho proliferativenon-clonal disorder with uncertain etiopathogenesis. The first published case was described in 1956 by Dr. Castelman, there from the name of the disease. Clinically, the disease manifests in two basic forms, as a unicentric or multicentricform. In the unicentricform, we find a tumorous lesion that grows predominantly expansive and usually pushes away the surrounding structures. The method of treatment is surgical removal of the lesion with negative resection margins. In the multicentric form, there

is a multiple growth of foci and histology of the process with subsequent systemic long-term treatment is recommended. The prognosis in the unicentric form is usually favorable and most patients survive for a longtime without signs of recurrence. In the multicenter form, on the other hand, the disease can have a fulminant course with multiorgan failure and numerous recurrences of the disease. Therefore, patients tend to be treated and monitored for a longtime. Finally, the authors present 2 casereports of patients with a unicentricform of Castleman disease who were primarily treated surgically.

Keywords: Castleman disease, surgical treatment, case report

Castlemanova choroba

Definícia, diagnostika, možnosti liečby, kazuistika

História -zriedkavá, neklonálnalymfoproliferatívna choroba s nie jednoznačne jasnou etiopatogenézou. Prvý publikovaný prípad popísal v roku 1956 Dr. BenjaminCastleman. (1) Jednalo sa o pacienta s klinickými príznakmi zvýšená teplota, celková slabosť, na RTG snímkach popisovaná mediastinálnahyperplázia lymfatických uzlín podobné thymomu. V roku 1972 boli definované 3 základné histomorfologické typy tohto ochorenia a dvazákladné klinické typy, a síce unicentrická forma, a multicentrická forma Castlemanovej choroby. Pričom najpriaznivejší priebeh ochorenia sa vyskytuje u ľudí s unicentrickou formou, a najfulminantnejší priebeh u pacientov s multicentrickou formou, a možnými početnými relapsmi ochorenia.

Delenie podľa histológie

- ❑ Angiofolikulárna forma
- ❑ Plasmocelulárna forma
- ❑ Zmiešaná forma

Delenie podľa lokalizácie

- ❑ Lokalizovaná - Unicentrická
- ❑ Generalizovaná - Multicentrická

V patogenéza ochorenia dochádza k hyperproliferácia špecifických B buniek, sledujeme nadprodukciu interleukínu IL-6, a nadprodukcia VEGF (vascularendoteliargrownfactor) U multicentrickej formy je asi polovica prípadov asociovaná s aktívnou HHV-8 infekciou a Kaposihosarkómom atiež HIV pozitivitou.

Unicentrická forma – tzv. „lokalizovaná forma“ sa najčastejšie prejavuje ako benígne zväčšená, pomaly rastúca, lymfatická uzlina dosahujúce veľkosti aj 6 - 10cm. Ložisko rastie prevažne expanzívne a väčšinou odtláča okolité štruktúry. Tumor býva často zistený ako asymptomatický vedľajší nález napr. pri preventívnej prehliadke. (2)

Lokalizácia – štatisticky najčastejší výskyt tohto ochorenia je na krku, kde z celkového množstva sa jedná až o 42 % prípadov, a tento fakt musí byť braný do procesu diferenciálnej diagnostiky u ľudí s uzlinovým syndrómom. Ďalším častým miestom výskytu je mediastinum, asi v tretine prípadov, a nasleduje dutina brušná, cca u 23%. Nasledujú ďalšie lokality, ako axilárna, inguinálna lymfadenopatia. (5) Chirurgická exstirpácia ložiska je metódou prvej voľby a pri radikálnom odstránení máva takmer v 100% kurabilný efekt. (2,4,6,10) Lokálna radioterapia býva metódou voľby u veľmi rizikových pacientov, pre ktorých by chirurgická intervencia predstavovala neprimerané riziko, jej úspešnosť, ktorá spočíva v redukcii tumoróznej masy predstavuje asi 55%. (10)

Multicentrická forma – medzi najčastejšie klinické príznaky patria tzv. B symptómy- horúčka, nočné potenie, strata telesnej hmotnosti, sprevádzané únavovým syndrómom a nechutenstvo. Na zobrazovacích vyšetreniach dominuje generalizovaná lymfadenopatia s organomegáliou. Úlohou chirurga je v tomto prípade histologizácia procesu s odberom reprezentatívnej vzorky tkaniva na imunohistopatologické vyšetrenie. Nasleduje systémová liečba. Súhrn charakteristík je uvedený v tabuľke č. 1

Klinická forma	Unicentrická	Multicentrická
Zastúpenie	90 %	10 %
Histologický typ	Angiofolikulárna forma	Plasmocelulárna forma
Medián výskytu	20-35 rokov	50 rokov
Príznaky	nebolestivá, pomalá LAP, dobre ohraničená, útlakovýsy (kašeľ, dušnosť, chrapot, hnačky, prehĺtanie)	systémové príznaky, chudnutie, kachexia, B symptómy, hepatosplenomegalia

Klinický priebeh	Benígny	Stabilizovaný až potenciálne malígny
Lokalita lymfadenopatie	60% mediastinum, 30% dutina brušná, 10% perif.LU	Centrálna aj periférna
Terapia	Chirurgická, RAT	Systémová

Tabuľka č.1 Základné charakteristiky unicentrickaj a multicentrickej formy Castlemanovej choroby (6,10)

Na stanovenie diagnózy je rozhodujúca histologizácia procesu, či už cestou biopsie, alebo exstirpácie lymfatickej uzliny. Vo výsledkoch laboratórnych testov môžeme nájsť hypoalbuminémiu, zvýšenú sedimentáciu, CRP, trombocytopéniu, mikrocytárnu anémiu, transaminázy, HHV8pozitivita, zvýšenýIL6. Zo zobrazovacích vyšetrení zväčša začíname USG vyšetrením, ktoré býva doplnené kontrastným CT vyšetrením, v prípade možnosti špecifickým PET/CT vyšetrením.

Diferenciálna diagnostika je pri tomto, ako pri každom uzlinovom syndróme, široká, zahŕňa B lymfomy, reaktívna LAP, mts, autoimunit.ochorenia, reumatoidná artritída, iné...

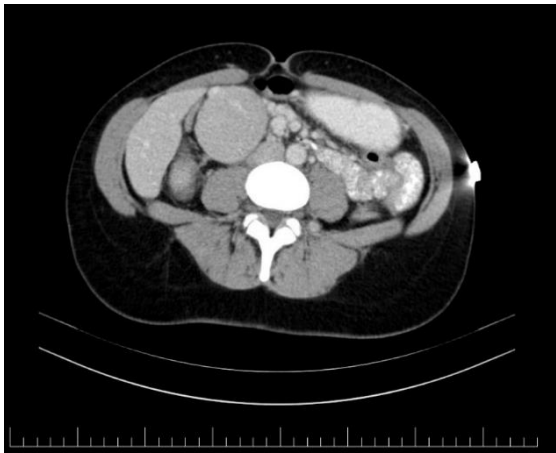
Terapia multicentrickej formy nie je úplne štandardizovaná a spadá do kompetencií hematológov. Z preparátov ktoré sa používajú sú to napríklad: chemoterapeutiká - režimy podobné ako pre non- Hodgkinovelymfómy. Ďalej steroidy, interferón alfa, thalidomid či antivirotiká a dľa dostupnosti najmä biologická liečba – siltuximab a tocilizumab, sarilumab, rituximab, sirolimus. (8)

Na našom pracovisku sme sa v posledných rokoch niekoľkokrát operovali pacientov s podozrením na toto ochorenie, z ktorých vyberáme tieto kazuistiky.

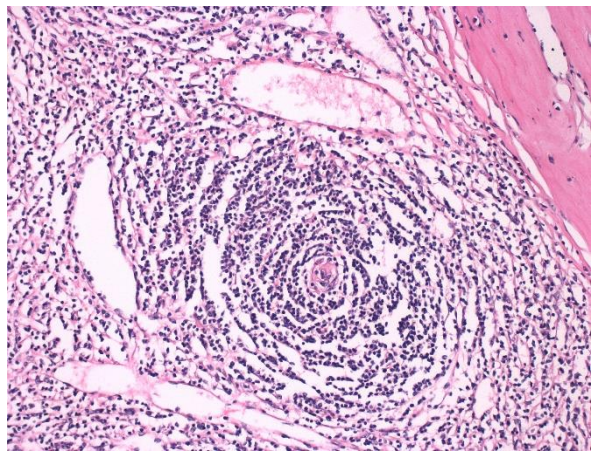
Kazuistika č.1- 42 ročná žena, s náhodne zisteným asymtomatickým CT nálezom intrabdominálneho, ostro ohraničeného tumoru 60 mm x 50 mm, odtlačujúci cievne štruktúry
Dif.dg.: leiomyóm, desmoid, lymfóm, mezotelióm, hemangióm, GIST

Pri prijíme: v pravom mezogastriu je hmatná guľovitá rezistencia, cca 8 cm, hladkého povrchu, palpačne nebolestivá, bez peritoneálneho dráždenia, bez inguinálnejlymfadenopatie

Gynekolog.vyš.: negatívny nález



Obr.č.1 TU v CT obraze medzi pravým lalokom pečene a žalúdkom

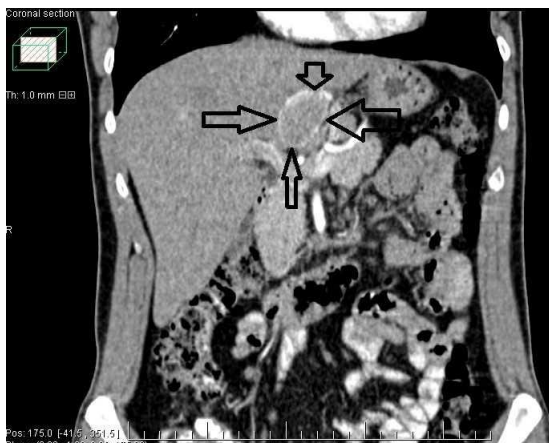


Obr.č.2 Mikroskopický obraz

Záver: Pacientka je 2 roky po operácii, bez subjektívnych ťažkostí, v dispenzarizácii hematológa.

Kontrolné stagingové CT hrudníka, brucha a malej panvy po 6 mesiacoch bez známk aktivitey ochorenia.

Kazuistika č.2– 46 ročný muž, pri preventívnej prehliadke zistený tumor veľkosti 60mm, lokalizovaný pozdĺž malejkrvatury žalúdka. Klinicky bez príznakov straty váhy, či zažívacích ťažkostí, bez nočného potenia. Gastrofibroskopické vyšetrenie neodhlalilo patológiu horného GIT-u. Vykonané PET/CT vyšetrenie. Tumor vykazuje stredný stupeň vysycovania, nemožno vylúčiť nízko malígnu tumor žalúdka, v.s. GIST, resp. B-NHL lymfóm. Následne bol pacient indikovaný na chirurgickú liečbu, kde bol dominantným nálezom dobre ohraničený, bohato vaskularizovaný útvar, bez známk infiltrácie, so záverom Castlemanova choroba - angiofolikulárna forma. Pac. je cca 2 mesiace od operácie, s dobrým pooperačným priebehom, t.č. bez známk recidívy ochorenia.



Obr. č.3 TU v.s.GIST v oblasti malej kurvatury
žalúdka, okolo a.gastricasinistra/materiál OUSA/

Záver – Castlemanova choroba predstavuje raritné lymfoproliferatívne ochorenie, ktorého manifestácia môže byť od asymptomatickej pomaly rastúcej tumorózne-lymfatickej masy až po fulminantne prebiehajúce systémové ochorenie so zlyhávaním orgánov, najmä u imunokompromitovaných pacientov. (8) Zobrazovacím vyšetrením voľby by malo byť PET/CT vyšetrenie, ktoré rozlíši unicentrickú od multicentrickej formy. Na potvrdenie diagnózy je ale potrebná histologizácia ochorenia. Jedná sa o hematoonkologickú diagnózu, s ktorou sa chirurg, najmä na špecializovanom pracovisku stretne, či už v rámci histologizácie lymfadenopatie, alebo pri unicentrickej forme s pomaly rastúcim tumorom, kde kompletná exstirpácia má kurabilný efekt pre pacienta.

LITERATÚRA:

1. CASTLEMAN B, Iverson L, Menendez V. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9:822–830.
2. SZTURZ P, Moulis M, Adam Z, et al. [Castleman disease]. *Klinicka Onkologie : Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*. 2011; 24(6): 424-434.
3. MASAKI, Y., Kawabata, H., Takai, K. *et al.* Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol* 103, 686–692 (2016).
4. DISPENZIERI A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012;87:997–1002.
5. XU, J., Zhou, B., Cao, H., et al. "Surgical management of isolated retroperitoneal Castleman's disease: A case report". *Oncology Letters* 11.3 (2016): 2123-2126

6. SZTURZ P, Adam Z, Řehák Z, et al. Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra. Klin Onkol 2013;26:124–34
7. PENKA I, Z. Kala, A. Zetelová, et al., Castlemanova choroba - chirurgická léčba, kazuistiky Rozhl Chir 2016; 95:457–461
8. BUCHLER T; Dubash S; Lee V; et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases, AIDS: August 20th, 2008 - Volume 22 - Issue 13 - p 1685-1687
9. OKSENHENDLER E, HIV-associated multicentric Castleman disease, Current Opinion in HIV and AIDS: January 2009 - Volume 4 - Issue 1 - p 16-21
10. BOUTBOUL D., Fadlallah, J., Chawki, S., et al. (2019), Treatment and outcome of Unicentric Castleman Disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol, 186: 269-273.

Kontaktné údaje:

MUDr. Štefan Nemergut

Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA

Onkologický ústav sv. Alžbety

Heydukova 10, Bratislava 812 50

E-mail: stefan.nemergut@ousa.sk

Recenzované: 30.04.2020

Prijaté do tlače: 30.04.2020