

Castlemanova choroba

D. Majerčáková

Lékařská fakulta MU Brno, děkan prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Súhrn: Castlemanova choroba je vzácna, avšak potenciálne závažná diagnóza, a preto si tento článok dáva za úlohu rozšíriť informovanosť odbornej verejnosti o tejto mnohotvárnej chorobe. Je to nemalígna angiofolikulárna uzlinová hyperplázia. Podľa histologického obrazu sa rozlišujú 3 typy – hyalínnevaskulárny, plazmocelulárny a plazmablastický, podľa klinického obrazu 2 formy – unicentrická a multicentrická. Príznaky sú značne heterogénne, od asymptomatickej masy u unicentrickej formy po život ohrozujúci systémový zápalový stav s celkovými príznakmi u formy multicentrickej. Patofyziologickým mechanizmom je nadmerná sekrecia cytokínu IL-6, spúšťač celého procesu je avšak známy len v menšine prípadov. Je ním infekcia HHV-8, ktorou ale netrpí žiadny pacient s Castlemanovou chorobou. U HHV-8 negatívnych je etiológia nejasná. S chorobou je združená pestrá paleta autoimunitných stavov a niektoré hematologické malignity. V liečbe unicentrickej formy je zlatým štandardom chirurgické odstránenie, prípadne následná zaisťovacia rádioterapia. U multicentrickej sú najoptimálnejšou terapiou monoklonálne protilátky proti receptoru pre IL-6, v praxi dostupnejšie sú ale skôr iné, a to kortikoidy, chemoterapeutické režimy (CHOP, CVAD), imunomodulačné preparáty a rituximab – nasadzované buď zvlášť, alebo v kombinácii.

Kľúčové slová: Castlemanova choroba – kortikoidy – chemoterapia – rituximab – thalidomid – tocilizumab

Castleman's disease

Summary: Castleman's disease is a rare but potentially serious diagnosis and, therefore, this paper aims to enhance the medical community's knowledge of this diverse disease. This is a non-malignant angiofollicular nodular hyperplasia. There are three types according to the histological picture – hyalinvascular, plasmocellular and plasmablastic, and two types according to the clinical picture – unicentric and multicentric. The symptoms are rather heterogeneous, from an asymptomatic mass seen in the unicentric form, to life-threatening systemic inflammatory state with systemic symptoms in the multicentric form. Pathophysiological mechanism involves hypersecretion of IL-6 cytokin, although the process trigger is known only in a small proportion of cases. This is HHV-8 infection that, however, is not found in every patient with Castleman's disease. Aetiology in HHV-8 negative patients is unclear. The disease is associated with a range of autoimmune conditions and some haematological malignancies. Surgical resection, sometimes followed with radiotherapy, is the gold standard in the treatment of the unicentric form. Anti-IL-6 monoclonal antibodies are the optimal therapy of the multicentric form, although other modalities, including corticosteroids, chemotherapy (CHOP, CVAD), immunomodulators and rituximab, given in monotherapy or in combination, are more accessible in real practice.

Key words: Castleman's disease – corticosteroids – chemotherapy – rituximab – thalidomide – tocilizumab

Úvod

Castlemanova choroba (CD) je zriedkavá nenádorová lymfoproliferatívna porucha, postihujúca spravidla jednu uzlinu alebo vzácnejšie sa vyskytujúca generalizovane. Prvýkrát popísaná americkým patológom v roku 1954 je dnes dokonalým príkladom, ako sa môžu najnovšie poznatky o patofyziológii a etiológii choroby implementovať do jej terapie. Dr. Benjamin Castleman popísal typický obraz tejto choroby najprv v jednotlivéj kazuistike z roku 1954 [1] a neskôr ju v roku 1956 definoval na sérii 13 pacientov [2]. V roku 1972 Keller, Hochholzer a Castleman prvýkrát použili termíny hyalínnevaskulárny a plazmocelulárny pre popis 2 histologických typov choroby [3]. Klinicky sa manifestuje ako unicentrická,

ktorá je spravidla hyalínnevaskulárna, alebo agresívnejšia multicentrická, vyskytujúca sa v oboch histologických typoch. Vzácnosť tejto diagnózy má za následok nemožnosť sformovania väčších klinických štúdií, čo vedie k značným medzerám v chápaní jej etiológie a patofyziológie a k terapeutickým rozpakom hlavne v prípade multicentrickej formy.

Patológia

Histologicky je **hyalínnevaskulárny typ** CD charakterizovaný prítomnosťou zmnožených folikulov s ustupujúcimi zárodočnými centrami, často obsahujúcimi hyalínne depozitá. Plášťová zóna je rozšírená, vyplnená malými lymfocytmi koncentricky usporiadanými do vrstiev. Zvýšene vaskularizovaný, rozší-

rený interfolikulárny priestor obsahuje retikulárne dendritické bunky, malé T-lymfocyty a zmnožené, často dysplastické skupiny folikulárne dendritických buniek. Plazmatické bunky ani eozinofily zmnožené nie sú. Sínusoidy sú mnohokrát uzavreté. Obraz hyalinizovanej cievy penetrujúcej do regresívne zmeneného zárodočného centra s „cibuľovitým“ usporiadaním plášťových buniek pripomína lízanku [4]. Bunky plášťovej zóny exprimujú okrem zvyčajného CD20 aj CD5 a podľa niektorých zistení majú aberantný fenotyp [5]. Lymfocyty sú však podľa molekulárnej analýzy polyklonálne [6].

Na druhej strane, **plazmocelulárny typ** CD zachováva štandardnú architektúru uzliny s hyperplastickými folikulmi. Nie je prítomná hyper-

vaskularizácia ani hyalínne depozitá. Najnápadnejšie sú zmnožené plazmatické bunky, obklopujúce zárodočné centrá a vyplňajúce interfolikulárny priestor. Obvykle sú polyklonálne, avšak môžu byť monotypické. Monoklonalita je vzácna a môže naznačovať rozvoj lymfómu. Ak sa vyskytuje v unicentrickej forme, postihuje spravidla skupinu uzlín, na rozdiel od jednej dominantnej uzliny postihnutej pri hyalínne-vaskulárnom type CD. Všetky vyššie spomenuté charakteristiky sú nešpecifické a vyskytujú sa pri množstve reaktívnych lymfadenopatií, ako sú infekcie, autoimunitné choroby, reumatoidná artritída, s HIV či s inými imunodeficitmi spojená lymfadenopatia. Je preto nutné vylúčiť tieto a iné reaktívne stavy pred uzavretím diagnózy ako plazmocelulárna Castlemanova choroba [6].

Nedávno bol, v spojení s obzvlášť agresívnymi prípadmi multicentrickej choroby, popísaný tretí typ CD – **plazmablastická multicentrická alebo s HHV-8 združená** Castlemanova choroba [7]. Je považovaná za samostatný typ jednak pre svoje spojenie s infekciou HHV-8 a častú prítomnosť imunodeficitu, jednak pre typický histologický obraz. Ten je síce podobný plazmocelulárnemu typu, v plášťovej zóne, ale obsahuje veľké plazmatické bunky s hojnou cytoplazmou a jedným alebo viacerými jadierkami. Bunky sú spočiatku monotypické, ale polyklonálne, s postupom choroby môžu progredovať do monoklonality a vzniku plazmablastického lymfómu. Drobné skupiny týchto HHV-8 pozitívnych plazmablastov v interfolikulárnom priestore uzliny sú preto niektorými vhodne nazývané mikrolymfómy [6].

Keďže etiológia Castlemanovej choroby nie je doposiaľ úplne objasnená, zostáva kontroverzným aj to, či CD varianty predstavujú dva konce spektra jednej choroby, alebo či ide o dve úplne rozdielne jednotky.

Patofyziológia

Prvé štúdie pripisovali histologické zmeny v uzlinách „chronickým nešpe-

cifickým zápalovým procesom“ [2]. Podobnosť s histológiou uzlín u chronických vírusových infekcií rozpútala pátranie po vírusovom patogéne. Prvým potenciálnym pôvodcom bol vírus Epstein-Barr (EBV), ale viaceré menšie štúdie ho ako etiologický faktor CD vylúčili. V roku 1994 bol objavený nový γ -herpesvírus, HHV-8. Keďže sa zistilo, že má zo všetkých herpesvírusov k EBV najbližšie a navyše je nevyhnutný k rozvoju Kaposiho sarkómu, ktorý sa často vyskytuje medzi pacientmi s multicentrickou formou CD, stal sa ďalším cieľom výskumu práve HHV-8. Viaceré štúdie sa zamerali na dôkaz prítomnosti HHV-8 v uzlinách postihnutých CD. Ich závery ale boli značne rozdielne a nevedli k jednoznačnému prepojeniu týchto dvoch entít. Určitý vzťah však potvrdilo niekoľko dodatočných štúdií. Za prvé sa zistilo, že u HIV pozitívnych pacientov množstvo HHV-8 DNA v plazme alebo v mononukleároch periférnej krvi koreluje so závažnosťou symptómov počas vzplanutí multicentrickej CD. Za druhé, profil vírusovej génovej expresie ukazuje, že v infikovaných bunkách sú aktívne predovšetkým lýtické gény, čo vypovedá o vysokom stupni replikácie HHV-8 u pacientov s multicentrickou CD. A za tretie, s nasadením antivírusovej medicíny došlo u HIV pozitívnych pacientov s multicentrickou CD k ústupu príznakov choroby [7]. Je teda jasné, že HHV-8 zohráva významnú úlohu v patogenéze multicentrickej CD u HIV pacientov, avšak to, či a akú úlohu má u ostatných typov CD a u HIV negatívnych pacientov zostáva otázkou.

Čo je dnes už jasnejšie, je samotný patogenetický mechanizmus vzniku CD. Zásadnú úlohu v ňom zohráva cytokín IL-6. Tento potentný stimulátor rastu a prežívania B-lymfocytov a plazmatických buniek bol už spojený s viacerými lymfoproliferatívnymi malignitami ako Hodgkinský lymfóm, non-Hodgkinské lymfómy, mnohopočetný myelóm. Štúdie najprv odhalili jeho prítomnosť v zárodočných centrách uzlín pacientov s oboma typmi

CD, následne jeho zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s plazmocelulárnym typom. Hladiny nie sú len zvýšené, výrazne presahujú úroveň u spomenutých malignít či u akýchkoľvek iných stavov. Po odstránení uzliny sa vrátia späť k normálu a vymiznú aj systémové príznaky ako hypergamaglobulinémia, organomegália a zvýšené reaktanty akútnej fázy. Aj ďalšie pozorovania ukázali úzku koreláciu prítomnosti, ale aj závažnosti systémových príznakov a hladiny IL-6. Tieto zistenia boli potvrdené pokusmi na zvieratách – myši, ktoré exprimovali gén pre IL-6 inkorporovaný do ich genetického kódu prostredníctvom vírusového vektora, rozvinuli syndróm neodlíšiteľný od multicentrickej Castlemanovej choroby u ľudí [8]. Prerušenie signálnej kaskády IL-6 prostredníctvom monoklonálnych protilátok proti tomuto cytokínu alebo proti jeho receptoru vedie u myší aj u ľudí k vymiznutiu príznakov choroby a postupom času k involúcii uzlín [9]. IL-6 taktiež stimuluje sekréciu vaskulárneho endoteliálneho rastového faktoru (VEGF), ktorý podporuje rast endoteliálnych buniek a je schopný kontrolovať utváranie nových ciev. VEGF bol nájdený v supernatante buniek vykultivovaných z uzlín s CD a niektorí pacienti majú zvýšené aj jeho plazmatické hladiny [7]. Nadbytok tohto faktoru vysvetľuje vystupňovanú angiogénu a vaskularizáciu typickú pre uzliny s CD. Nadmiera IL-6 je ďalej zodpovedná za imunitnú dysreguláciu – zhoršuje dozrievanie dendritických buniek, podporuje Th2-mediovanú imunitnú odpoveď na úkor Th1 a expanziu CD5⁺ B-lymfocytov produkujúcich autoprotilátky, výsledkom čoho sú najrôznejšie autoimunitné fenomény asociované s CD [6].

U HIV pozitívnej multicentrickej Castlemanovej choroby je za spúšťač sekrécie IL-6 považovaný HHV-8. Genóm HHV-8 kóduje vírusový IL-6 (vIL-6), ktorý podporuje proliferáciu buniek infikovaných HHV-8. Je však nepravdepodobné, že by bol vIL-6 významným mediátorom CD – infiko-

vané bunky ho vylučujú len v nízkych koncentráciách a jeho afinita k receptoru pre ľudský IL-6 je nízka. Aktívna HHV-8 infekcia však vedie až k paradoxnej upregulácii mRNA pre ľudský IL-6 (prekvapivo, pretože väčšina hostiteľskej mRNA je degradovaná vírusovými exonukleázami), výsledkom čoho je zvýšená transkripcia a sekrécia ľudského IL-6 v HHV-8 pozitívnych bunkách.

Spúšťač celého procesu u HIV negatívnej CD nie je známy. DNA a mRNA odvodené od HHV-8 aj vírusové proteíny boli zistené u rôzneho podielu HIV negatívnych pacientov s CD, iste však neexistuje väčší rezervoár infikovaných buniek v lýtickej fáze infekcie s aktívnou replikáciou. Navyše, HHV-8 je lymfotropický vírus a zostáva prítomný v latentnej forme aj v uzlinách zdravých jedincov, čo ešte ďalej komplikuje interpretáciu vyššie uvedených zistení [6].

Príznaky

Unicentrická hyalínnevaskulárna forma

Táto forma bola prvou identifikovanou a je aj najčastejšie sa vyskytujúcou – postihuje vyše 70 % pacientov s CD. Obe pohlavia sú rovnomerne zastúpené, pacienti sú spravidla HIV negatívni a ich priemerný vek je vo 4. dekáde. Podľa definície je postihnutá jedna uzlina, maximálne skupina uzlín, s priemernou veľkosťou 6–7 cm. Najčastejšou lokalitou sú mediastinálne, krčné, brušné a axilárne uzliny [1,3]. Symptómy sa líšia podľa postihnutej oblasti. Pacienti s mediastinálnou a abdominálnou lokalizáciou CD sú obvyčajne asymptomatickí a na chorobný stav sa prídajú náhodou pri prostom snímku, CT alebo operácii z iného dôvodu, vzácne pacienti vyhľadávajú lekára s kompresívnymi príznakmi. V krčnej, axilárnej a inguinálnej oblasti si zväčšenú uzlinu často pacienti všimnú sami. Málokedy majú systémové príznaky, laboratórne testy sú veľmi často bez zmeny, no môže sa vyskytnúť anémia, zvýšená sedimentácia, zhoršené

pečeňové testy a hypergamaglobulinémia. Diagnózu je možné s istotou potvrdiť len excíznou biopsiou postihnutej uzliny [7].

Unicentrická plazmocelulárna forma

Vyskytuje sa u takmer 20 % pacientov s CD a typicky postihuje reťazec uzlín [3], najčastejšie v brušnej dutine. Opäť neexistuje pohlavná predilekcia, pacienti sú ale v priemere mladší s vekom typicky v 3. dekáde. Na rozdiel od hyalínnej varianty trpia pacienti často celkovými príznakmi. Anémia postihne 90 % pacientov, zvýšená sedimentácia asi 80 %. Diagnostickou je však opäť len excízná biopsia uzliny [7].

Multicentrická plazmocelulárna forma

Najzávažnejšia forma postihuje ostatných 10 % pacientov. Sú v 5. až 6. dekáde, mladší, ak sú HIV pozitívni a zastúpenie pohlaví je rovnaké. Podľa definície táto forma postihuje viac ako jednu skupinu uzlín, výnimkou však nie je generalizovaná lymfadenopatia so zväčšenou slezinou (80 % pacientov), pečeňou (65 %) a celkovými príznakmi. Najčastejšie je to horúčka, zimnica, nočné poty, slabosť a únava, anorexia s úbytkom na váhe. Výskyt nočného potenia môže byť odrazom prehnanej diurnálnej variability sekrécie IL-6. IL-6 znižuje produkciu hepcidínu v pečeni, čím znižuje vstrebávanie a využitie železa a vedie k anémii. IL-6 tiež inhibuje syntézu albumínu pečeňou, a tak znižuje intravaskulárny onkotický tlak, ktorý spolu so zvýšenou priepustnosťou ciev spôsobenou VEGF vedie k edémom, pohrudničným a perikardiálnym výpotkom, ascitu až anasarke a vo vážnych prípadoch môže vyústiť v multiorgánové zlyhanie a smrť. Príznaky sú veľmi premenlivé a neobchádzajú ani pokožku – od čerešňovočervených hemangiómov, cez obrovské fialové defekty pripomínajúce Kaposiho sarkóm, po nešpecifické vyrážky prítomné až u 20 % pacientov. Laboratórne odchýlky sú

viac-menej pravidlom – môžeme zistiť anémiu, trombocytózu, zvýšenú sedimentáciu, fibrinogén a C-reaktívny proteín, zvýšené transaminázy, zvýšené IL-6 a VEGF, abnormálnu funkciu štítnej žľazy a bielkovinu v moči. Začiatok ochorenia je väčšinou nenápadný a pozvoľný, niektorí pacienti spájajú nástup príznakov s konkrétnou, pravdepodobne vírusovou infekciou. Choroba sa môže správať 2 spôsobmi – buď sa pomaly, postupne zhoršuje, alebo sa objavuje v epizodických atakách. Tie obzvlášť závažné vedú k záchvatom, mozgovým príhodám až kóme. Zápalový stav má na svedomí trombocytózu a vzostup fibrinogénu, čím predisponuje k vzniku žilnej trombózy. Závažným stavom, ktorý je spojený s až 15 % prípadov multicentrickej CD, je POEMS (peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin lesions) syndróm. Predpokladá sa, že syndróm vzniká poruchou vývoja plazmatických buniek a následnou produkciou monoklonálnych proteínov. U pacientov s CD so zistenou periférnou neuropatiou je nutné pátrať po ďalších súčiastiach tohto syndrómu. Pacienti so súčasným výskytom CD a POEMS syndrómu majú tiež významne vyššiu pravdepodobnosť HHV-8 infekcie. Je vhodné ich otestovať, keďže to môže ovplyvniť následný terapeutický prístup [6,7].

Asociované autoimunitné fenomény

Už spomínaná imunitná dysregulácia je zodpovedná za asociáciu Castlemanovej choroby s najrôznejšími autoimunitnými stavmi. Dokumentované sú napr. viaceré hematologické autoimunitné poruchy, systémový lupus erythematosus, myasthenia gravis, paraneoplastický pemphigus, sekundárna amyloidóza, lymfoidná intersticiálna pneumónia, bronchiolitis obliterans, široké spektrum obličkových patológií a mnohé iné [10].

Asociované nádory

Ešte závažnejší je zjavne vyšší výskyt malignít u CD pacientov. HIV a CD po-

zitivní pacienti majú očakávanú frekvenciu výskytu lymfómu 15-krát vyššiu ako ostatná HIV pozitívna populácia. Aj HIV negatívni CD pacienti majú zvýšené riziko vzniku malígneho lymfómu. Tí s multicentrickou variantou sú ohrození skôr non-Hodgkinským lymfómom, diagnostikovaným súbežne alebo do 2 rokov od diagnózy CD. V miestach lokalizovanej Castlemanovej choroby častejšie vzniká Hodgkinov lymfóm, interfolikulárny podtyp, ale jeho prognóza je lepšia ako pre non-Hodgkinské lymfómy u multicentrickej CD. U hyalínnevasculárnej varianty tiež môže dôjsť k rozvoju sarkómu z folikulárne dendritických buniek [10].

Terapia

Pretože choroba je taká vzácna, neexistujú prakticky žiadne publikované klinické štúdie, čo sa týka optimálnej terapie. Väčšina literatúry sa obmedzuje na malé série a kazuistiky a je ťažké vytvoriť pevné odporúčania.

Unicentrická forma

Uprednostňovaným prístupom je úplné chirurgické odstránenie, ktoré je kuratívne u 95 % pacientov a zároveň vedie k odstráneniu prípadných celkových príznakov. Operácia však nemusí byť možná, ak postihnutá uzlina zahŕňa životne dôležité štruktúry. V takom prípade je možné sa pokúsiť ložisko zmenšiť neoadjuvantnou terapiou alebo cielenou embolizáciou. Odporúča sa dlhodobá dispenzarizácia, recidívy po inkompletnom odstránení sa vyskytli aj po 11 rokoch. U neresektabilných ložísk je alternatívou lokálna rádioterapia, ktorá ale môže byť spojená s vážnymi akútnymi aj neskorými nežiaducimi účinkami [6].

Multicentrická forma

U akútnych exacerbácií sú prvou voľbou kortikoidy. Vysokodávková terapia uľavuje od príznakov a zlepšuje dokonca aj prítomnú lymfadenopatiu. Niektorí pacienti dosiahli len na kortikoidovej terapii kompletnú remisiu [11], avšak väčšina vyžaduje dávky

neúnosne vysoké pre dlhodobú terapiu a postupné znižovanie u nich vedie k prakticky nevyhnutnému opätovnému prepuknutiu choroby. Terapia steroidmi je samozrejme spojená so zvýšeným rizikom infekcie a úmrtia v dôsledku sepse v priebehu terapie, preto sa používajú hlavne v kombinácii – a to s rituximabom alebo chemoterapiou alkylačnými látkami.

Po neúspechu samostatnej terapie kortikoidmi je ďalším krokom chemoterapia. Terapeutické režimy vychádzajú z tých pre NHL – najčastejšie cyklofosfamid, vinkristín, doxorubicín a buď prednison (CHOP), alebo dexametazón (CVAD) – oba so zmiešanými výsledkami, s kompletnou remisiou u 50–67 % pacientov.

Rituximab je monoklonálna protilátka proti povrchovému markeru CD20. Plazmatické bunky v plášťovej zóne folikulov niektorých pacientov s multicentrickou variantou exprimujú CD20, a preto je rituximab jednou z terapeutických možností u multicentrickej CD. Viaceré kazuistiky uvádzajú jeho použitie, niektoré u HIV pozitívnych, niektoré u HIV negatívnych pacientov, všetky so zmiešanými výsledkami. Vzhľadom k vysokej cene sa používa skôr u recidív a komplikovaných prípadov, po vyčerpaní iných možností [6].

Boli uskutočnené viaceré pokusy o liečbu thalidomidom. Tento liek má imunomodulačné vlastnosti, znižuje hladiny IL-6 aj receptoru pre IL-6, má antiangiogénny účinok. Kazistiky dokumentujú jeho úspešné použitie u pacienta s MCD rezistentnou ku kortikoidom [10] a v prípade HIV pozitívneho MCD u série 3 pacientov s difúznymi hyperpigmentovými plakmi ako kožnou manifestáciou MCD [12].

Neodporúča sa terapia 2-chlorodeoxyadenosínom (2-CDA) – 2 pacienti síce iniciálne dosiahli remisiu, ale následne obaja sprogredovali do non-Hodgkinského lymfómu. Predpokladá sa teda, že 2-CDA zvyšuje riziko transformácie CD na lymfóm, zrejme vďaka svojim imunopresívnym vlastnostiam [10].

Mnohé ďalšie látky majú preukázanú určitú aktivitu u MCD – interferon- α [10], all-transretinová kyselina (ATRA) [13] či bortezomib [14]. Žiadne z nich neboli systematicky skúmané na väčších súboroch a ich používanie nie je možné jednoznačne odporučiť.

Nádejnou terapeutickou skupinou sa stali monoklonálne protilátky. V roku 1994 bola prvýkrát u MCD použitá myšia protilátka proti IL-6. Pacient zaznamenal rapídne zlepšenie symptómov aj laboratórnych parametrov. Sérové hladiny IL-6 boli ale zvýšené a po prerušení terapie sa po 84 dňoch príznaky rýchlo vrátili. Predpokladalo sa, že myšie protilátky nezneutralizovali IL-6 úplne dokonale, a viedli tak k jeho zvýšenej produkcii homeostatickým mechanizmom [7]. Nová protilátka mala preto 2 zásadné rozdiely – bola humanizovaná, aby nedošlo k vzniku autoprotilátok pri opakovanom podávaní a bola namierená namiesto proti samotnému IL-6, proti jeho receptoru [15]. Primárne bola vyvinutá ako terapia mnohopočetného myelómu, ale po sľubných začiatkoch bolo v Japonsku liečených 28 pacientov s Castlemanovou chorobou v druhej fáze klinickej štúdie po dobu 16 týždňov infúziou tocilizumabu 2-krát týždenne. Došlo u nich k náhlejšej normalizácii CRP, sedimentácie, hladín fibrinogénu, albumínu a hemoglobínu, zároveň s ústupom celkových príznakov a lymfadenopatie a vzostupom BMI. Navyše pacienti, ktorí začali terapiu na kortikoidoch, ich mohli postupne vysadiť [16]. Tridsať pacientov pokračovalo v terapii 5 rokov a zlepšenie u nich bolo trvalé. Tocilizumab je dnes schválenou liečbou pre CD v Japonsku. Nevýhodou je nutnosť dlhodobej, pravdepodobne doživotnej terapie, lebo po prerušení boli pozorované relapsy. Terapia monoklonálnymi protilátkami je však vo všeobecnosti pacientmi dobre znášaná, s len niekoľkými nežiaducimi účinkami [6]. Môžu indukovať dočasný mierny pokles hladín leukocytov [16], prípadne hyperlipidémiu, od-

porúča sa preto monitorovať hladinu cholesterolu a triglyceridov [6].

Diagnostický a terapeutický prístup

Ak pojmeme podozrenie na Castlemanovu chorobu, prvým krokom sú zobrazovacie metódy, ideálne CT podozrivej oblasti. Tým odlíšime unicentrický a multicentrický typ. Pre potvrdenie diagnózy je nutná excízia (nie ihlová) biopsia najväčšej uzliny, ktorá zároveň určí histologickú variantu. Ak ide o hyalínnevasculárny typ bez príznakov, stačí kontrolný snímok za 6 mesiacov – terapiu, najčastejšie chirurgickú, zahajujeme len pri progresii rádiologického nálezu či rozvoji miestnych alebo celkových príznakov. U plazmocelulárneho typu doplníme laboratorné vyšetrenia – krvný obraz s diferenciálom, pečenné testy, hladinu CRP a IL-6, antinukleárne protilátky (ANA), reumatoidný faktor (RF), HIV testy, rýchlu reagínovú reakciu (RRR), HHV-8 PCR, farbenie uzlinovej biopsie na CD20. V prípade pozitivity ANA, RF alebo RRR uvažujeme o alternatívnej diagnóze. U HHV-8 pozitívnych pacientov zvažujeme v terapii valganciklovir, u CD20 pozitívnych rituximab. U pacientov so zvýšeným CRP a IL-6 a súčasne HHV-8 a CD20 negatívou v ideálnom prípade nasadzujeme monoklonálne protilátky proti IL-6R alebo IL-6, ak nie sú k dispozícii, volíme medzi CHOP/CVAD, thalidomidom, interferonom- α alebo prednisonom [7].

Záver

Roky výskumu a bádania na poli Castlemanovej choroby poskytli viaceré od-

povede, ale otvorili ešte mnoho viac otázok. Hoci je už odhalená patofyziológia a zásadná úloha IL-6, ešte aj dnes je neznámy spúšťač celého procesu v HIV negatívnej populácii. Unicentrická forma patrí do rúk chirurgom a v rámci jej terapie už niet v princípe čo zlepšovať. Tvrdým orieškom zostáva multicentrická forma a najvhodnejší terapeutický prístup k nej – je to závažný, potenciálne fatálny stav a s pribúdajúcimi HIV pozitívnymi pacientmi môžeme očakávať jej vzostup. A práve HIV pozitívna CD má zatiaľ najmenej priaznivú prognózu. Na druhej strane HIV negatívna CD výborne odpovedá na terapiu monoklonálnymi protilátkami a jej dlhodobá prognóza je pri tejto terapii výborná. Zostáva preto len dúfať, že sa tocilizumab a ďalšie stanú v nastávajúcich rokoch široko dostupnými pre bežnú terapiu.

Literatúra

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med* 1954; 250: 1001–1005.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822–830.
3. 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: 670–683.
4. Cronin DMP, Warnke RA. Castleman Disease: An Update on Classification and the Spectrum of Associated Lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 236–246.
5. Menke DM, Tiemann M, Camoriano JK et al. Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 268–276.
6. Van Rhee F, Stone K, Szmania S et al. Castleman Disease in the 21st Century: An Update on

Diagnosis, Assessment, and Therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 486–498.

7. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129: 3–17.

8. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 592–599.

9. Katsume A, Saito H, Yamada Y et al. Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine* 2002; 20: 304–311.

10. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's Disease. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 255–266.

11. Tsukamoto Y, Hanada N, Nomura Y et al. Rapidly progressive renal failure associated with angiofollicular lymph node hyperplasia. *Am J Nephrol* 1991; 11: 430–436.

12. Zhao X, Shi R, Jin X et al. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 430–432.

13. Rieu P, Droz D, Gessain A et al. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999; 354: 1262–1263.

14. Hess G, Wagner V, Kreft A et al. Effects of bortezomib on pro-inflammatory cytokine levels and transfusion dependency in a patient with multicentric Castleman Disease. *Br J Haematol* 2006; 134: 544–549.

15. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J et al. Reshaping a Human Antibody to Inhibit the Interleukin-dependent Tumor Cell Growth. *Cancer Res* 1993; 53: 851–856.

16. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627–2632.

MUC. Denisa Majerčáková

www.med.muni.cz

e-mail: denisa.majercakova@yahoo.com

Doručeno do redakce: 23. 9. 2011

Přijato po recenzi: 29. 11. 2011

www.klinickaonkologie.cz