

CAZURI CLINICE

CZU: 616.428-007.61-079.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.25>

COLȚURI ASCUȚITE ALE MALADIEI CASTLEMAN – CAZ CLINIC

Lucia MAZUR-NICORICI¹, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Victoria SADOVICI¹, dr. în șt. med.,
Nicoleta CALUGARESCO¹, rezident anul I,
Snejana VETRILĂ¹, dr. în șt. med., conf. univ.
Sanda BURUIANĂ¹, dr. în șt. med., conf. univ.,
Victor CIUPERCĂ², medic chirurg,
Minodora MAZUR¹, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”²IMSP Institutul Oncologice-mail: lucia.mazur@usmf.md**Rezumat.**

Boala Castleman (BC) este o afecțiune foarte rară, care poate apărea la orice vârstă și care afectează 16:100000 pacienți/ani. BC se caracterizează prin simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, proliferarea limfocitelor policlonale și disfuncții multiple ale sistemelor de organe, fiind adesea asociată cu tulburări autoimune, care pot precede, identificate concomitent sau urma diagnosticul. Lucrarea prezintă criteriile majore și minore în baza cărora se stabilește diagnosticul, precum și importanța lucrului interdisciplinar în identificarea și realizarea diagnosticului diferențial al bolii Castleman.

Cuvinte-cheie: boala Castleman, diagnostic, cercetare imunohistochimică.

Summary. Sharp corners of castleman disease- clinical case.

Castleman's disease (CD) is a very rare condition that can occur at any age and affects 16:100000 patients/years. CD is characterized by systemic inflammatory symptoms, generalized lymphadenopathy, polyclonal lymphocyte proliferation and multiple organ system dysfunctions, often associated with autoimmune manifestations, which may precede diagnosis, may be identified concurrently or may follow diagnosis. The given article presents the major and minor criteria on the basis of which the diagnosis is established, as well as the importance of interdisciplinary work in identifying and making the differential diagnosis of the Castleman disease.

Keywords: Castleman disease, diagnosis, immunohistochemical research.

Резюме. Острые углы болезни кастлемана – клинический случай.

Болезнь Кастлемана (БК) - очень редкое заболевание, которое может возникнуть в любом возрасте и поражает 16:100 000 пациентов в год. БК характеризуется системными воспалительными симптомами, генерализованной лимфаденопатией, пролиферацией поликлональных лимфоцитов и дисфункциями многих систем органов, часто связанными с аутоиммунными проявлениями, которые могут предшествовать диагностике, могут быть выявлены одновременно или могут следовать за диагностикой. В данной статье представлены основные и второстепенные критерии, на основании которых устанавливается диагноз, а также значение междисциплинарной работы в выявлении и проведении дифференциальной диагностики болезни Кастлемана.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, диагностика, иммуногистохимия.

Introducere.

Boala Castleman (BC) este o tulburare limfoproliferativă rară, cu caracteristici histologice comune ale ganglionilor limfatici. Boala a fost descrisă pentru prima dată de Dr. Benjamin Castleman într-un singur caz în 1954 [1], urmată de o serie de cazuri. Sunt descrise două variante clinice: unicentrică, afectare limitată la un singur ganglion limfatic și multicentrică care se caracterizează prin limfadenopatie generalizată și evoluție clinică mai agresivă și progresivă [2, 3, 10]. Are trei subtipuri histologice: vascular hialin, plasmocelular și un tip mixt [10, 11]. Caracteristicile clinice și supraviețuirea diferă semnificativ între cele trei subtipuri. Scopul acestei raportări a fost de a descrie un caz care a mimat boală reumatică autoimună – vasculită ANCA asociată, care în rezultatul activității echipei multidisciplinare, utilizând metode moderne de diagnostic, ca și rezultatul examenului histologic a fost propus și aplicat managementul acestui pacient.

BC este o afecțiune caracterizată prin simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, proliferarea limfocitelor policlonale și disfuncții multiple ale sistemelor de organe cauzate de o stare hiperinflamatorie [2,3,6]. Patogenia de bază a tipului multicentric implică o activitate dereglată a citokinelor, care include adesea IL-6, ceea ce duce la simptome sistemice de inflamație și limfadenopatie generalizată [2]. Lipsa unei definiții oficiale a bolii Castleman a notat ca evaluarea epidemiologiei acesteia să fie dificilă. Un studiu realizat în 2008 de către Simpson, în SUA a arătat că: incidența este de 16 :100000 de pacienți/ani și afectează toate grupele de vârstă. Un alt studiu efectuat în SUA în 2000 - 2009 a concluzionat că din 59 de pacienți cu boala Castleman varianta multicentrică (BCM), 61% erau bărbați cu vârsta medie de 53 de ani, iar 68% erau de rasă albă [7,8].

BC, inclusiv BCM, este adesea asociată cu manifestări autoimune. Aceste manifestări pot

precede diagnosticul, identificate concomitent sau pot urma diagnosticul [3]. Autoanticorpii incluzând ANA, ds-ADN, anti-ENA, ANCA, anticorpi anti-cardiolipină sau Coombs pozitiv pot fi, de asemenea, prezenți la pacienții cu BCM fără a îndeplini criteriile bolilor inflamatorii [3]. În plus, poate coincide cu o serie de boli autoimune, cum ar fi psoriazisul sau miastenia gravis [4]. BC este frecvent asociată cu subtipul hialin-vascular ce cuprinde 91% cazuri [5, 9].

Pentru a stabili diagnosticul se recomandă:

– Ambele criterii majore să fie îndeplinite (histopatologie ganglionară caracteristică și limfadenopatie multicentrică).

– Cel puțin 2 dintre cele 11 criterii minore, cu cel puțin o deviere de laborator.

– Excluderea tulburărilor autoimune, infecțioase și maligne [12].

Criterii de excludere.

Boli autoimune sau autoinflamatorii: lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, boala Still la adulți, artrita idiopatică juvenilă, sindromul limfoproliferativ autoimun ș.a.

Infecție activă sau necontrolată: HHV-8; HIV, toxoplasmoză, EBV, CMV.

Malignitate: limfom, mielom multiplu, plasmacitom, sarcom cu celule dendritice foliculare [12].

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 66 de ani, hipertensiv, nefumător, cunoscut cu vasculită ANCA asociată (de 5 luni), se internează în IMSP Institutul de Cardiologie, cu acuze la dispnee la efort mic, tuse seacă, cefalee frontală, transpirații, febră 37,5°C, fatigabilitate marcată pentru diagnostic și corejarea tacticii de tratament.

Examenul obiectiv la internare relevă un pacient cu stare generală alterată, hemodinamic relativ stabilă, poziția pacientului pasivă, conștiința clară, tipul constituțional normostenic. Respirația nazală liberă,

Tabel 1.

Manifestările clinice ale BC, varianta multicentrică [12].

| |
|---|
| 1. Febră |
| 2. Scădere ponderală |
| 3. Limfadenopatie generalizată, de obicei, de volum relativ mic |
| 4. Splenomegalie și/sau hepatomegalie |
| 5. Anemie și/sau alte citopenii |
| 6. Hipoalbuminemie |
| 7. Anasarca |
| 8. Creșterea markerilor inflamatori |
| 9. Depleție intravasculară și insuficiență renală |

Tabel 2.

Criterii majore de diagnostic [12].

| Histopatologie | Limfadenopatie |
|---|---|
| Centri germinali regresați/atrofici (grad > 2) cu zone de manta extinse compuse din inele concentrice (aspect de „coji de ceapă”) | Ganglioni limfatici măriți (≥ 1 cm în diametrul pe axa scurtă) în ≥ 2 stații de ganglioni limfatici. |
| Proeminența celulelor dendritice foliculare | |
| Hipervascularitate cu endoteliu proeminent în spațiul interfolicular și vase care pătrund în centrul germinali (aspect „acadea”) | |
| Plasmacitoză în formă de foiță și politipică în spațiul interfolicular (grad >2) | |
| Prezența centrilor germinali hiperplazici | |

Tabel 3.

Criterii minore de diagnostic [12].

| Manifestări clinic | Date de laborator |
|---|------------------------------------|
| Simptome bolii | PCR sau VSH accelerat |
| Hepato- sau splenomegalie | Anemie |
| Acumulare de lichid: edem, anasarca, revărsat pleural, ascită | Trombocitopenie sau trombocitoză |
| Pneumonie interstițială limfocitară | Hipoalbuminemie |
| Hemangiomasă eruptivă sau papule violacee | Disfuncție renală sau proteinuria |
| | Hipergammaglobulinemie policlonală |

vocea neschimbată, frecvența respiratorie 22 rpm; SpO₂ – 96%. La auscultație s-a atestat murmur vezicular bilateral, diminuat în treimea inferioară a plămânului drept. Șocul apexian s-a determinat în spațiul intercostal V pe linia medioclaviculară stângă. Limitele matității relative a cordului nu sunt deplasate percutor, TA 110/70 mmHg, alura ventriculară 120 bpm.

Din anamneză se cunoaște că boala a debutat cu 5 luni în urmă, cu tuse seacă, febră 38,8°C, transpirații, slăbiciune generală, purpură vasculară (punctiformă ~1mm, de culoare roșie-purpurie, localizată pe abdomen și membrele superioare); markerii vasculitelor sistemice (anti-c-ANCA, anti-p-ANCA, Ig G pozitiv).

Analizele de laborator efectuate în staționar au relevat creșterea produșilor de retenție azotată (creatinina 213,2 μmol/L, uree 14,5 μmol/L), anemie secundară patologiei de bază (hemoglobina 70 g/L, eritrocite 2,65 x 10¹²/L, hematocrit 0,22), leucocitoză (leucocite 10,2 x 10⁹/L), sindrom inflamator important (VSH 50 mm/h, PCR 192 mg), anti ADN d/c –neg., anti CCP- neg.

Pe traseul ECG – tahicardie sinusală cu FCC – 115 c/min. Axa electrică a cordului intermediară. **Ecocardiografic-** dilatare moderată AS, VD, AD. Frația de ejeție păstrată. Lichid pericardic minimal.

Regurgitare mitrală, tricupidă gr. II, pulmonară gr. I. Afectarea relaxării miocardului VS. HTP moderată. La **radiografia cutiei toracice** – câmpurile pulmonare fără modificări hemodinamice, hilii pulmonari cu structură păstrată, sinusurile diafragmale libere bilateral, diafragma clar, cordul moderat dilatat transversal. La **USG abdominală** s-au determinat dimensiunile ficatului: lob drept- 18,7 cm; lob stâng – 11,2 cm. Dimensiunile splinei 19,0 x 8,9 cm. **Concluzie:** Hepatosplenomegalie. La **USG cavitatea pleurală** s-a depistat lichid în cantitate neînsemnată pe dreapta.

Astfel, se stabilește diagnosticul prezumtiv de: Vasculită ANCA asociată. Poliangeită microscopică cANCA, pANCA pozitivă, forma sistemică, activitate moderată (scorul BVAS 3p.), cu afectare renală, pulmonară, cutanată. Anemie secundară bolii cronice gr.III. Hipertensiune arterială grad II, risc adițional înalt. Se inițiază tratament conservator, sub urmărire continuă clinică, biologică și imagistică bazat pe protocolul de poliangeită microscopică (PAM) cu:

Tab. Metilprednisolon 20 mg; Tab. Pantoprazol 40 mg; Enoxaparină sodică 4000UI /0,4 ml, s/c; Metilprednisolon 250 mg i/v perfuzie; Ciclofosfan 600 mg i/v perfuzie; Transfuzie de concentrat eritrocitar B (III) Rh(-) 3 doze, motivul fiind scăderea hemoglobinei pe fond de tratament (Hb 55 g/L).

Pacientul prezenta dinamică negativă, zilnic apăreau modificări clinice și paraclinice noi. **Clinic:** febra 38,7 °C cu frisoane, cefalee frontală, tuse uscată, slăbiciune musculară. La a 5 zi de spitalizare acuza un acces de tuse cu hemoptizie ușoară, epistaxis, purpura trombocitopenică punctiformă cu localizare pe abdomen, ulceratii la nivelul mucoasei cavității bucale, odinofagie, limfadenopatie (tabloul CT notează ganglioni limfatici submandibulari 1-1.5 cm, supraclaviculari pe dreapta de 1 cm, axilari pe dreapta în conglomerate de 3-4 cm, axilari pe stânga de 2-3 cm, inghinal bilateral de 2-3 cm, indolori, neaderenți), dureri abdominale. **Paraclinic** s-a identificat pancitopenie, hipertrigliceridemie, hiposodemie, hipoproteinemie, semne de hiperinflamație creșterea valorilor VSH (78 mmHg) și PCR (200mg/dc).

A fost solicitată consultația hematologului care a suspectat un proces limfoproliferativ. Pacientul a fost transferat la IMSP Institutul Oncologic pentru confirmarea diagnosticului prin biopsia ganglionilor limfatici și cercetare imunohistochimică. A fost extirpat un ganglion limfatic din regiunea inghinală. Macroscopic s-a prezentat 1 ganglion limfatic 4,5x3x2cm elastic, pe secțiune pal-roz. În urma cercetării microscopice și histopatologice s-a identificat nodulul limfatic cu tablou de boala Castleman multicentrică, varianta mixtă (hialino-vascular și din celule plasmatică). Imunohistochimic: CD45 (+pozitiv în celule limfoide); CD 23 (celule dendritice); CD138 (+cellule plasmatică); CD 20 (+B-limfocite); CD3 (+T-limfocite); CD34 (+endoteliu vaselor) și sunt negative pentru CD31; PCK; SOX10; HHV8.

Astfel, s-au identificat 2 criterii majore și 6 criterii minore, care au confirmat diagnosticul de Boala Castleman, multicentrică, tip mixt (hialino-vascular și plasmocelular). După extirparea ganglionului inghinal, starea pacientului vădit s-a ameliorat: clinic a dispărut dispneea, febra, slăbiciunea generală, a apărut pofta de mâncare. Pacientul s-a externat cu recomandări de a continua tratamentul cu glucocorticosteroizi. La examinarea repetată peste 2 luni starea pacientului este satisfăcătoare, datele de laborator au notat valori în limitele normei.

Concluzii.

Diagnosticul BC este o provocare și necesită colaborare interdisciplinară, bazat pe criterii bine definite. Este important să excludem alte boli, precum bolile autoimune care au manifestări clinice și constatări patologice similare. Pe de altă parte, pe fond de patologii autoimune, se poate asocia boala Castleman. Clinic, este dificil diagnosticul

diferențial, uneori și investigațiile imagistice oferă surprize și de multe ori, nici actul chirurgical nu poate stabili macroscopic tipul afectării ganglionului limfatic sau tumorii. De aceea este necesar examenul histopatologic al biopsiei prelevate și apoi consultul multidisciplinar pentru stabilirea conduitei pentru fiecare caz în parte.



Figural. Erupții multiple hemoragice pe limbă, pe abdomen.

Bibliografie.

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. *International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease*. Blood, 2017;129:1646–57.
2. Zhou T, Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. *Multicentric Castleman disease and the evolution of the concept*. Pathologica, 2021;113:339–53.
3. Sun DP, Chen WM, Wang L et al. *Clinical characteristics and immunological abnormalities of Castleman disease complicated with autoimmune diseases*. Cancer Res. Clin. Oncol., 2021;147:2107–15.
4. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. *Castleman disease and associated autoimmune disease*. Curr. Opin. Rheumatol., 2012;24:76–83
5. Szalat R, Munshi NC. *Diagnosis of Castleman disease*. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 2018;32:53–64.
6. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. *Overview of Castleman disease*. Blood, 2020;135:1353–64.
7. Simpson D. *Epidemiology of Castleman Disease*. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 2018 Feb;32(1):1-10.
8. Robinson D, Reynolds M. et al. *Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres*. Haematol., 2014 Apr;165(1):39-48
9. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. *Castleman's disease*. Mayo Clin. Proc., 1995 Oct;70(10):969-77.
10. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. *Patologia bolii Castleman*. Hematol. Onco. Clin. North Am., Februarie 2018; 32 (1): 37-52
11. Dispenzieri A, Gertz MA. *Tratamentul bolii Castleman*. Curr. Treat. Options Oncol., 2005; 6 (3): 255-66.1
12. Andrés González García, et al. *Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis*, Rheumatology, vol. 62, Issue 4, 2023, p. 1426–1435, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac481>.