

Léčba 14 případů Castlemanovy nemoci: zkušenosti jednoho centra a přehled literatury

Zdeněk Adam¹, Petr Szturz¹, Marta Krejčí¹, Renata Koukalová², Eva Michalková¹, Zdeněk Řehák², Eva Pourová³, Luděk Pour¹, Pavlína Volfová¹, Viera Sandecká¹, Zdeňka Čermáková^{4,9}, Leoš Křen⁵, Filip Sokol⁵, Ivo Hanke⁶, Igor Penka⁶, Hana Petrášová⁷, Sabina Ševčíková⁸, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

² Oddělení nukleární medicíny, centrum PET, RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ordinance praktického lékaře pro dospělé, Pustiměř

⁴ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵ Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁶ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁷ Radiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁸ Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

⁹ Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

Souhrn

Castlemanova choroba je termín pro reaktivní lymfocytární a plazmocytární proliferaci, která se vyskytuje buď ve formě lokalizované, unicentrické, obvykle bez systémových příznaků, nebo ve formě generalizované, multicentrické, obvykle se systémovými příznaky (www.vzacne-diagnozy.cz). V posledních 25 letech jsme diagnostikovali, léčili a sledovali celkem 14 histologicky jednoznačně prokázaných případů Castlemanovy nemoci: 7 pacientů mělo lokalizovanou formu nemoci; v 5 ze 7 těchto případů bylo patologické ložisko uloženo intratorakálně či intraabdominálně a pouze u 2 bylo na povrchu těla. U žádného nemocného s unicentrickou formou nemoci nebyly přítomny klinické příznaky a u všech těchto osob vedla operační léčba k totálnímu odstranění nemoci. Naproti tomu u všech 7 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci se vyskytovaly febrilie nebo subfebrilie, přitom 3 z těchto 7 pacientů si stěžovali na výrazné a obtěžující noční pocení. Klinické projevy vaskulitidy, která byla příčinou cévní mozkové příhody, byly přítomny u 1 ze 7 pacientů. Osteosklerotické změny na skeletu jsme detekovali u 1 nemocného, u něhož byla i retence tekutin, pravděpodobně související s touto nemocí. Polyklonální zmnožení imunoglobulinů, dominantně imunoglobulinu typu IgG, bylo přítomno u 5 ze 7 pacientů s multicentrickou formou. V 1 případě byla navíc přítomna kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu a v jednom případě byly zvýšeny volné lehké řetězce κ. Pro diagnostiku multicentrické formy nemoci bylo třeba u 6 ze 7 pacientů více než 1 odběru materiálu pro histologické vyšetření zvětšených lymfatických uzlin. Pro diagnostiku této nemoci se ukázalo jako přínosné provést operační odstranění a histologické vyšetření těch uzlin, které nejvíce akumulovaly fluorodeoxyglukózu při PET-CT vyšetření. V textu jsou popisovány zkušenosti s léčbou. Základem léčby byla v posledních letech monoklonální protilátka antiCD20 rituximab, anebo talidomid či lenalidomid, případně jejich kombinace. Nejnovějším lékem pro tyto nemocné je protilátka proti interleukinu 6 zvaná siltuximab (Sylvant), s ní však zatím vlastní zkušenosti nemáme. Z našich 7 pacientů s multicentrickou formou bylo léčeno 5, 1 pacient léčbu odmítal a u jednoho nejsou známky aktivity nemoci natolik vyjádřené, že by vyžadovaly léčbu. Léčba obsahující rituximab docílila kompletní remise u 2 pacientů a léčba obsahující talidomid a lenalidomid dovedla 3 pacienty do kompletní remise nemoci. V jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu rituximabem a remisi navodil talidomid a lenalidomid a v jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu talidomidem a kompletní remise bylo dosaženo rituximabem. Zatím nedošlo k recidivě ani u jednoho pacienta s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci po ukončené léčbě.

Klíčová slova: anémie chronických chorob – Castlemanova choroba – hyperproteinemie – lenalidomid – polyklonální hypergamaglobulinemie – rituximab – siltuximab – talidomid

Treatment of 14 cases of Castleman's disease: the experience of one centre and an overview of literature

Summary

Castleman's disease is the term for reactive lymphocytary and plasmocytary proliferation which occurs in the unicentric (localized) form, usually without systemic symptoms, or in the generalized/multicentric form, typically with systemic symptoms (www.vzacne-diagnozy.cz). Over the past 25 years we diagnosed, treated and followed 14 histologically proven cases of Castleman's diseases. Seven patients had the localised form of the disease. In 5 of 7 cases the pathological lesion was located intrathoracically or intraabdominally and in only 2 cases it was on the surface of the body. No clinical symptoms were present in any of the patients with the unicentric form of the disease and surgical treatment led to the total removing of the disease in all of them. As opposed to that, all 7 patients with the multicentric form of Castleman's disease experienced febrile or subfebrile temperatures. Three of the 7 patients complained of severe troubling night sweats. Clinical expressions of vasculitis which was the cause of stroke, were present in 1 of 7 patients. Osteosclerotic changes on the skeleton were detected in 1 patient, who also suffered from fluid retention likely associated with this disease. Polyclonal propagation of immunoglobulins, predominantly immunoglobulin IgG type, was present in 5 of 7 patients with the multicentric form. In one case there was one complete molecule of monoclonal immunoglobuline present and in one case loose light chains κ were increased. More than 1 sampling of material for histological examination of enlarged lymph nodes were needed in 6 of 7 patients for diagnosing the multicentric form of the disease. It has turned out beneficial with respect to diagnosing the disease to carry out surgical removal and histological examination of the nodes which accumulated the most fluoro-deoxyglucose within PET-CT examination. The text describes experience of the treatment. In recent years the basis for the treatment has been the monoclonal antibody antiCD20 rituximab, or thalidomide and lenalidomide, or possibly their combination. The new medicine for these patients is interleukin-6 antibody called siltuximab (Sylvant), of which we have no own experience so far. Five of our seven patients with the multicentric form received treatment, 1 patient refused treatment and in one patient the signs of the disease activity are not expressed to such extent that would require treatment. The therapy containing rituximab reached complete remission in 2 patients and the therapy containing thalidomide and lenalidomide achieved the complete remission of the disease in 3 patients. In one of the above described cases the disease did not respond to the initial treatment with rituximab and remission was reached by thalidomide and lenalidomide and in one case the disease did not respond to the initial treatment with thalidomide and complete remission was reached with rituximab. Following the treatment, no patient with the multicentric form of Castleman's disease has had a relapse until now.

Key words: anemia of chronic diseases – Castleman's disease – hyperproteinemia – lenalidomide – polyclonal hypergammaglobulinemia – rituximab – siltuximab – thalidomide

Úvod

Castlemanova choroba je nemaligní proces (neklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů), která svým průběhem a přítomnou lymfadenopatií může připomínat maligní lymfom a vysokou koncentrací celkové bílkoviny a imunoglobulinů někdy též mnohočetný myelom, zvláště pokud se prokáže i přítomnost monoklonálního imunoglobulinu. Castlemanova choroba se může projevit jen jedním ložiskem. Pro tyto případy se používá termínu lokalizovaná (unicentrická) forma. Unicentrická forma je obvykle asymptomatická, nebo symptomy jsou jen mírné a dominantně je za ně odpovědný tlak zvětšených uzlin na okolní orgány a tkáň. Chirurgická léčba zpravidla vše vyřeší. Morfologicky odpovídá většina těchto unicentrických forem hyalinně-vaskulárnímu typu.

Polyklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů však může postihnout generalizovaně uzliny, slezinu i játra. Tato forma nemoci se nazývá multicentrická a je obvykle spojena s různě intenzivními příznaky. Typické

jsou neinfekční subfebrilie či febrilie, úbytek hmotnosti, noční pocení. Jsou tu však i četné další, nepravidelně se vyskytující příznaky, vaskulitida, změny na skeletu, poškození funkce ledvin [1]. Typickými laboratorními nálezy jsou: anémie, trombocytóza (nebo trombocytopenie), leukocytóza s neutrofilii, hypoalbuminemie, polyklonální hypergammaglobulinemie a zvýšené markery zánětu.

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit maligní lymfomy, sarkoidózu, chronické infekty, a IgG4 asociované autoimunitní nemoci. Na multicentrickou Castlemanovu chorobu je nutné myslet v rámci diagnózy anémie chronických chorob [2].

Histologická diagnostika multicentrické formy Castlemanovy nemoci je dosti obtížná, protože tato nemoc nemá typické buněčné znaky a nejedná se o klonální proliferaci, ale o proliferaci polyklonální, neboli reaktivní. A tak je často třeba opakovaných histologických vyšetření, než se podaří tuto nemoc prokázat a odlišit od nespecifických reaktivních změn v lymfatické uzlině, a tím

pádem i nasměrovat nemocné k odpovídající léčbě. Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je dnes dobře léčitelná, a proto v případech, kdy lékař pojme na tuto nemoc podezření, je třeba nenechat se odradit nespecifickým závěrem prvního histologického hodnocení odebrané periferní lymfatické uzliny a snažit se při dalším vyšetřování odebrat uzlinu s největší akumulací fluorodeoxyglukózy, a tedy s nejvyšší pravděpodobností správného stanovení diagnózy [1]. Onemocnění sice nemá maligní charakter, ale má v sobě zvýšené riziko maligní transformace, což opodstatňuje následující dispenzarizaci i po ukončené léčbě.

V následujícím textu shrnujeme naše zkušenosti s projevem této nemoci, diagnostikou a léčbou této nemoci a v diskusi uvedeme přehled informací o této nemoci. Četné informace nejen o této vzácné nemoci lze nalézt na www.vzacne-diagnozy.cz.

Soubor pacientů

Na našem pracovišti bylo v posledních letech podrobně vyšetřeno a dlouhodobě sledováno celkem 14 pacientů s Castlemanovou chorobou. U 7 pacientů byla potvrzena diagnóza unicentrické formy a u 7 byla prokázána multicentrická forma Castlemanovy nemoci. V naší databázi máme celkem 28 pacientů s diagnózou Castlemanova nemoc, ale popis soustředíme pouze na 14 z nich, u nichž máme kompletní vyšetření a kteří jsou dlouhodobě sledováni na našem pracovišti.

Lokalizovaná forma nemoci byla diagnostikována u 3 mužů a u 4 žen, medián věku byl 55 (51–69) let. U žádné z těchto osob nezpůsobovala unicentrická forma jakékoliv klinické symptomy. V případě, že ložisko bylo na povrchu těla, tak to byl vždy pacient, který si jej nahmatl a inicioval diagnostický proces. Na povrchu těla bylo však ložisko umístěno jen u 2 osob. U dalších 5 bylo odhaleno náhodně zobrazovací metodami použitými z jiné indikace.

Léčba byla operační, vždy se podařilo provést totální resekci ložiska (tumoru) a histologicky stanovit diagnózu. Tito pacienti jsou na naší ambulanci sledováni, ale u žádného z nich nedošlo k recidivě. Přehled lokalizací unicentrické formy Castlemanovy nemoci a délku sledování uvádí [tab. 1](#). Jak je z tabulky zřejmé, žádný z pacientů s lokalizovanou formou nemoci neměl v laboratorních hodnotách patologické nálezy, které obvykle vidáme u multicentrické formy Castlemanovy nemoci.

V případě 7 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci to byly vždy symptomy nemoci, které pacienty přivedly k lékaři. Datum stanovení diagnózy, histologický typ, rozsah nemoci, koncentraci imunoglobulinu typu IgG a výsledky vyšetření monoklonálního imunoglobulinu (imunofixace) uvádíme v [tab. 2](#). Medián věku při stanovení diagnózy byl 58 (21–72) let a ve všech 7 případech se jednalo o muže.

Výsledek vyšetření HIV a vyšetření lidského herpesviru 8 (HHV8) nebyl u žádného pacienta pozitivní. Detekce HHV8 je prováděna metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) pomocí komerční soupravy CMV HHV6,7,8 R-gene společnosti Argene (Francie) na pracovišti Centra molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice (kontakt pro případné žádosti o vyšetření: Mgr. Pavlína Volfová, Ph.D., pvolfova@fnbrno.cz, Sekce oportunních infekcí, Dětská nemocnice, Černopolní 9, 625 00 Brno). Výchozím biologickým materiálem pro toto vyšetření je 2,5–5 ml nesrážlivé periferní krve odebrané do zkumavky s EDTA. Transport vzorku do laboratoře je možný při pokojové teplotě, stabilita vzorku je 1–2 dny při 4 °C. Vyšetření HHV8 není rutinně prováděno ve všech laboratořích, ale u pacientů se systémovými příznaky Castlemanovy choroby může mít přítomnost viru vliv na podanou léčbu.

Průběh choroby u **prvního nemocného** je značně atypický, protože v roce 1986 podstoupil první operaci

Tab. 1. Charakteristika pacientů s unicentrickou formou nemoci. U všech pacientů bylo ložisko totálně operačně kompletně odstraněno a jsou bez jakýchkoliv projevů nemoci.

datum a věk při stanovení diagnózy	lokalizace	délka sledování (měsíce)	histologický typ	vybrané laboratorní hodnoty		
				CRP (mg/l)	Hbg (g/l)	IgG (g/l)
říjen 2010 52 let, muž	ložisko na stěně hrudníku	56	hyalinně-vaskulární	4,9	137	12,6
leden 2008 65 let, žena	ložisko v ledvině	90	plazmocelulární	3,5	140	14,33
říjen 2004 69 let, muž	ložisko v retroperitoneu	116	Castleman blíže nespecifikovaný	1,1	144	11,5
říjen 2011 61 let, žena	uzlina na krku	44	hyalinně-vaskulární	2,4	138	10,47
červen 2013 51 let, žena	ložisko v pánvi	24	Castleman blíže nespecifikovaný	9,5	120	14,6
leden 2013 53 let, žena	ložisko v mediastinu	30	hyalinně-vaskulární	4,4	134	13,6
květen 2014 57 let, muž	ložisko v retroperitoneu	13	hyalinně-vaskulární	5,0	145	12,7

Tab. 2. Pacienti s multicentrickou formou nemoci, rozsah nemoci a koncentrace celkového IgG v době stanovení diagnózy a výsledek vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. Počtem předchozích nekonkluzivních histologických vyšetření ilustrujeme obtížnost stanovení této diagnózy

datum a věk při stanovení diagnózy	počet nekonkluzivních histologií před potvrzením diagnózy	lokalizace uzliny (ložiska), z níž byla potvrzena diagnóza	histologický typ	rozsah nemoci	kvantita polyklonálního (celkového) imunoglobulinu typu IgG a vyšetření monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig)
1986 51 let, muž	0	1986 laparotomie 1992 (recidiva) laparotomie	Castleman nespecifikovaný	abdominální lymfadenopatie, již kalcifikovaná + osteolytické defekty FDG-PET negativní	celkový IgG 11 g/l, poměr κ/λ 26,3, κ 520 mg/l
1990 21 let, muž	1 předchozí; inguinální uzlina	1990 axila	Castleman nespecifikovaný	vícečetná lymfadenopatie + hepatosplenomegalie	celkový IgG 28 g/l, imunofixace negativní
červen 2008 47 let, muž	1 předchozí; axilární uzlina	inguina	plazmocelulární	vícečetná lymfadenopatie dle PET-CT	celkový IgG 13 g/l Imunofixace negativní
únor 2011 67 let, muž	2 předchozí; periferní uzliny	inguina	plazmocelulární	vícečetná lymfadenopatie dle PET-CT	celkový IgG 24 g/l M-IgG 9,7 g/l
2012 58 let, muž	2 předchozí; 1 periferní uzlina 1 abdominální uzlina (laparoskopicky)	mediastinum (torakoskopie)	plazmocelulární	vícečetná lymfadenopatie jen v břiše a mediastinu, hepatosplenomegalie	celkový IgG 54 g/l, imunofixace negativní
květen 2013 72 let, muž	2 předchozí; 1krát krk, 1krát inguina	mediastinum (torakoskopie)	plazmocelulární	vícečetná lymfadenopatie dle PET-CT + splenomegalie	celkový IgG 73 g/l Imunofixace negativní
květen 2014 67 let, muž	2 předchozí; (krk, inguina)	pánev, ilické uzliny (laparoskopie)	hyalině-vaskulární typ	vícečetná lymfadenopatie dle PET CT + výpotky + periferní otoky a osteoskleróza	velkový IgG 11,6 g/l Imunofixace negativní

celkový IgG – koncentrace polyklonálního a případně i monoklonálního imunoglobulinu typu IgG M-IgG – monoklonální imunoglobulinu typu IgG

pro tuto nemoc, ložisko bylo vyňato, ale po čase nemoc recidivovala. Byla provedena další resekce. V současné době, tedy po 29 letech, má tento pacient při kontrolním PET-CT vyšetření v dutině břišní mnohočetné, již kalcifikované lymfatické uzliny, ale je prost dalších klinických příznaků. Jeho laboratorní hodnoty, až na stabilně vyšší koncentraci volných lehkých řetězců κ, jsou v normě.

Druhý pacient byl diagnostikován na naší klinice již v roce 1990. Měl typické B symptomy, anémii chronických chorob, hepatosplenomegalii a lymfadenopatii. Léčbu odmítal a zemřel po 22letém průběhu Castlemanovy nemoci na karcinom plic, který progredoval při léčbě.

Třetí pacient k nám přišel v roce 2008 s generalizovanou lymfadenopatií, B symptomy a vaskulitidou, která byla zřejmě příčinou cévní mozkové příhody. U tohoto pacienta nemoc překvapivě neustupovala při léčbě rituximabem, úspěšná byla až léčba talidomidem. Symptomy nemoci při léčbě talidomidem ustupovaly, ale léčba byla provázena intenzivními nežádoucími účinky talidomidu (obstipace, patologická únava, neuropatie). Proto byla léčba změněna na na léčbu lenalidomidem. Ten mu byl podáván celkem 12 měsíců. Od ukončení léčby je pacient v kompletní remisi nemoci, bez příznaků nemoci a bez patologického nálezu na kontrolních PET-CT zobrazeních, podrobnější popis průběhu vyšel již dříve [3].

Čtvrtý pacient přišel v roce 2011 s lymfadenopatií, dominantně postihující tříselné uzliny, ale také vyšší

etáže lymfatických uzlin. Pacient byl léčen kombinací obsahující talidomid, posléze i lenalidomidem a dle posledního vyšetření je v kompletní remisi bez specifické léčby.

Pátý pacient byl po několika nekonkluzivních histologických odběrech diagnostikován v roce 2012. Nemoc u něj způsobovala lymfadenopatii v oblasti mediastinu i dutiny břišní. Pacient měl febrilie a noční pocení. V klinickém nálezu dominovala hepatosplenomegalie, ale příčina hepatosplenomegalie nebyla zcela jasná, protože pacient měl chronickou pankreatitidu a opakované operace žlučových cest, takže další možnou příčinou hepatomegalie mohlo být chronické poškození jater. Po 6 měsících léčby obsahující talidomid vymizely veškeré klinické příznaky nemoci a upravil se i nález na PET-CT. Bohužel pacient několik měsíců po ukončené léčbě zemřel na akutní pankreatitidu [4].

Šestý pacient přišel na naše pracoviště opět pro výrazný úbytek hmotnosti, více než o 10 % za půl roku, kolísavé febrilie a noční poty. Diagnóza byla prokázána až z mediastinální uzliny. Pacientovi jsme podali zprvu 2 cykly chemoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin, prednison v klasických dávkách), ale pro infekční komplikace pokračovala pouze monoterapie rituximabem (375 mg/m²). Celkem byl aplikován rituximab 8krát a pacient je dle kontrolních PET-CT v kompletní remisi nemoci [5].

U sedmého pacienta, u něhož v létě roku 2015 v době hodnocení probíhala léčba, byl interval do stanovení

Tab. 3. Přehled léčby pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou a délka sledování. Pacienti s multicentrickou formou nemoci, stav nemoci v září roku 2015

datum a věk při stanovení diagnózy	léčba	malignity v průběhu nemoci	délka sledování a stav nemoci
1986 51 let, muž	jen sledování	ne	29 let, PR
1990 21 let muž	odmítl léčbu	bronchogenní karcinom	22 roků, exitus roku 2012 (bronchogenní karcinom)
červen 2008 47 let, muž	R-CHOP, bez léčebné odezvy CTD – PR, špatná tolerance talidomidu změna na lenalidomid, 12 měsíců 25 mg do ledna roku 2012 – CR	ne	88 měsíců CR trvá
únor 2011 64 let, muž	CAD, bez léčebné odezvy pak talidomid + prednison a pro špatnou toleranci (neuropatie) změna na lenalidomid	ne	56 měsíců CR trvá
únor 2012 58 let, muž	CTD 6 cyklů	ne	15 měsíců CR exitus 7. 1. 2013 (pankreatitida)
květen 2013 71 let, muž	talidomid + dexametazon, bez léčebné odpovědi rituximab 8krát – CR	předcházela karcinom střeva, tč. recidivující polypy	29 měsíců CR trvá
květen 2014 67 let, muž	od května roku 2015 rituximab + cyklofosfamid + dexametazon		dle PET-CT po 4 cyklech CR

R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin, prednison CTD – cyklofosfamid, talidomid, dexametazon CAD – cyklofosfamid, adriamycin, dexametazon CR – kompletní remise

diagnózy více let. Odběry z periferních uzlin nepřinesly objasnění diagnózy, nálezy byly hodnoceny jako reaktivní lymfadenopatie. Teprve až po odběru z abnormálních uzlin, které dle PET-CT vyšetření nejvíce akumulovaly fluorodeoxyglukózu, byla histologicky potvrzena Castlemanova choroba. Na rozdíl od předchozích pacientů byla u tohoto nemocného popsána na skeletu osteosklerotická ložiska a dále retence tekutin projevující se nevelkým výpotkem v pohrudniční dutině. U tohoto pacienta byla podána léčba ve složení rituximab (375 mg/m²) i. v. infuze 1krát za měsíc + dexametazon 20 mg tbl. 1.–4. den cyklu + cyklofosfamid (500 mg/m²) 1. a 15. den cyklu. Teploty a pocity únavy vymizely již po 1. aplikaci. Na PET-CT vyšetření, provedeném po 4 cyklech této léčby, bylo prokázáno signifikantní zmenšení původně patologicky zvětšených lymfatických uzlin a dále regredoval výpotek v pohrudničních dutinách, který před léčbou dosahoval šíře 50 mm a nyní, po 4 cyklech této léčby, byla přítomna pouze rezidua, šíře pleurálního prostoru se zmenšila na 6–8 mm. Ústup pleurálního výpotku a signifikantní zmenšení lymfatických uzlin po 4 cyklech výše uvedené léčby hodnotíme jako remisi nemoci, i když osteosklerotické změny ve skeletu přetrvávají. Tento pacient podstoupil před zahájením léčby echokardiografické vyšetření, které bylo bez patologických morfologických a funkčních změn s ejekční frakcí 58 %, což svědčí pro nekardiální původ retence tekutin.

U všech 7 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci se vyskytovaly febrilie nebo subfebrilie. U 3 ze 7 pacientů bylo výrazné a obtěžující noční pocení. Klinické projevy vaskulitidy, která velmi pravděpodobně byla i příčinou cévní mozkové příhody, jsme

diagnostikovali u 1 z těchto 7 pacientů. Osteosklerotické změny na skeletu jsme detekovali u 1 nemocného, u něhož byla i retence tekutin (anasarka). Polyklonální zmnožení imunoglobulinů, dominantně imunoglobulinu typu IgG, bylo přítomno u 5 ze 7 pacientů. V 1 případně byla navíc přítomna kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu, v jednom případě byla zvýšená koncentrace volných lehkých řetězců κ. Léčba těchto pacientů i výsledky jsou shrnuty v tab. 3.

Diskuse

Vývoj poznání a členění Castlemanovy nemoci
Castlemanova choroba je reaktivní lymfoproliferace související s nadprodukcí cytokinů. V roce 1954 popsal tuto chorobu Benjamin Castleman. Jednalo se o první popis lokalizované angiofolikulární hyperplazie léčitelné operací [6].

První podrobnější histologické hodnocení a rozlišení hyalinně-vaskulárního a plazmocelulárního typu bylo zveřejněno v roce 1972 [7].

V roce 1978 bylo poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií, čili multicentrická forma Castlemanovy nemoci [8]. Od roku 1985 je známá koincidence Castlemanovy nemoci s infekcí HIV s pozdějším přechodem do Kaposiho sarkomu.

První popis souvislosti multicentrické Castlemanovy nemoci s humánním herpetickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu) popsal Soulier v roce 1995 a tato skutečnost byla posléze potvrzena dalšími autory [9,10]. Později se ukázalo, že téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou mají přítomný virus Kaposiho sarkomu (HHV8), ale že i u části pacientů s Cast-

lemanovou chorobou, kteří nejsou infikováni virem HIV, je přítomný tento virus.

Od roku 2000 je jasné, že příčinou jak Castlemanovy nemoci, tak i příbuzné nemoci POEMS syndromu, je nadprodukce cytokinů a že tyto nemoci se mohou vyskytovat společně [11]. V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom. TAFRO syndrom je akronym pro trombocytopenii, ascites (anasarku), fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anémií, renální insuficiencí, organomegalií a histologický nálezn Castlemanovy nemoci – obvykle smíšeného nebo hyalinně-vaskulárního typu. TAFRO varianta Castlemanovy nemoci nebývá provázena polyklonálním zmnožením imunoglobulinů a v kostní dřeni nebývají polyklonální plazmocyty, jak tomu bývá u klasické plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci, ale spíše megakaryocytární hyperplazie [12,13]. Po prvních popisech TAFRO syndromu se věřilo, že tato choroba je vázaná jen na mongoloidní rasu jižního typu, totiž na Japonce [14]. V roce 2015 se objevil první popis této nemoci u rozené obyvateľky Itálie, takže je nutno ji očekávat i v evropské (kavkazoidní) populaci [15].

Castlemanova choroba patří mezi velmi vzácné choroby. Epidemiologická data máme jen z odhadů provedených v USA, v nichž stanovili incidenci na 0,15 případů/1 milion obyvatel a prevalenci na 2,4/1 milión obyvatel [16].

Patofyziologie nemoci

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je termín pro heterogenní skupinu patologických stavů spojených s proliferací morfologicky benigních lymfocytů. Příčinou jsou výrazně zvýšené hladiny proinflammatorních cytokinů, dominantně interleukinu 6 (IL6), s jehož koncentrací koreluje agresivita nemoci. Narušení signální kaskády IL6 protilátkami proti IL6 nebo protilátkami proti receptoru pro IL6 vede k ústupům příznaků nemoci i velikosti lymfadenopatie. IL6 je multifunkční cytokin, který indukuje plazmocytozu v kostní dřeni [17], hypergamaglobulinemii, zvýšenou tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), trombocytózu, tvorbu proteinů akutního zánětu v játrech (tedy i CRP), aktivaci makrofágů a T buněk. IL6 je zodpovědný i za autoimunitní projevy, které Castlemanovu nemoc občas provázejí.

Na rozdíl od plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci se v případě pacientů s POEMS syndromem (akronym Polyneuropathy, Organomegaly, Endokrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes), předpokládá zvýšení VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) nezávislé na IL6 [17].

Určitou roli v patofyziologii hraje také interleukin 1, neboť byl popsán pacient nereagující na léčbu protilátkami proti IL6, který ale zareagoval na protilátky proti interleukinu 1 [17].

Zatím je pouze známo, že humánní herpesvirus 8 (HHV8), známý též jako virus Kaposiho sarkomu, indukuje tvorbu virového homologu IL6, a tím zvýšení všech

prozánětlivých cytokinů. Nejasnou otázkou zůstává, co je příčinou zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů u HHV8 negativních osob. Hypoteticky se připouští možnost systémové inflamatorní choroby způsobené autoprotiilátkami či mutacemi proinflammatorních genů, nebo mechanismus paraneoplastického syndromu s ektopickou produkcí cytokinů. Jako třetí možnost se také připouští zvýšení produkce IL6 následkem infekce zatím neidentifikovatelným virem [17,18].

Z pohledu vyvolávajícího činitele lze rozdělit multicentrickou formu Castlemanovy nemoci na nemoc způsobenou infekcí HHV8 a na idiopatickou formu s neznámou vyvolávající příčinou [17,18].

V roce 2015 se člení nemoc dle výsledků virologických vyšetření na:

- **Castlemanovu chorobu s průkazem viru HIV** obvykle s pozitivitou lidského herpesviru 8 (HHV8)
- **Castlemanovu chorobu bez průkazu viru HIV**, ale s průkazem HHV8 metodou PCR v periferní krvi anebo s pozitivitou latentního HHV8 nukleárního antigenu v lymfatické tkáni
- **idiopatická multicentrická Castlemanova choroba** – případy, v nichž není prokázán ani HIV ani HHV8 infekce. Tato forma je nejčastější

Přítomnost viru HIV byla prokázána jen u menšiny (u 15 %), přítomnost viru HHV8 byla prokázána jen u 17 % [18].

Obtíže histologické diagnostiky

Morfologové v roce 2014 stále rozlišují jen 2 základní typy a další 2 typy jako odvozené varianty. V souboru asi 198 HIV negativních případů multicentrické formy Castlemanovy nemoci byly stanoveny tyto histologické typy:

- hyalinně-vaskulární typ 17–49 %
- plazmocelulární typ 46–77 %
- smíšený typ 4–20 %
- vzácný plazmablastický typ, který se ale vyskytuje jedině při HHV8 infekci, je možná transformace v plazmablastické lymfomy [19]

Histologický obraz hyalinně-vaskulárního typu je poměrně typický, takže problémy se stanovením diagnózy jsou asi méně časté, než je tomu u plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby. Ta je charakterizována výraznou interfolikulární plazmocytozou v lymfatické uzlině. Plazmocyty jsou polyklonální. Celková architektura lymfatické uzliny je zachována. Interfolikulárně bývají zmnožené cévy. Lymfatické folikuly obsahují hyperplastická zárodečná centra. Malá část zárodečných center často vykazuje regresivní změny a může připomínat folikuly u hyalinně vaskulární varianty s koncentricky uspořádanými lymfocyty v plášťové zóně. Biopická diagnostika Castlemanovy choroby je obtížná. Zejména u plazmocelulární varianty jsou morfologické znaky značně nespecifické. Existuje celá řada nádorových, autoimunitních a infekčních onemocnění, která mohou imitovat obraz Castlemanovy choroby. Na druhou stranu jsou málokdy všechny morfologické

znaky plně vyjádřeny a odlišeny od reaktivně změněné lymfatické uzliny může být problematické [19]. Pokud je bioptický nález nejednoznačný a podezření na multicentrickou formu Castlemanovy choroby trvá, je třeba exstirpovat a histologicky vyšetřit další lymfatickou uzlinu. V našem malém souboru u 5 ze 7 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci předcházely 1–2 biopsie s nespecifickým nálezem zánětlivých změn. Často byly pro první excizi zvoleny dobře přístupné zvětšené uzliny na povrchu těla. A teprve až jsme obdrželi jednou či opakovaně histologický závěr „nespecifické reaktivní změny v uzlině“, přistoupili jsme k náročnějšímu odběru metodou torakoskopie či laparotomie a cílem operačního výkonu byly patologické uzliny s nejvyšší akumulací fluorodeoxyglukózy. Odběry cílené na nejvíce fluorodeoxyglukózu akumulující uzliny přinesly histologické potvrzení této diagnózy.

Japonští autoři udávají ve svém souboru interval od prvních symptomů nemoci do stanovení diagnózy 27,5 měsíce [20]. V našem souboru nejsme schopni interval od prvních příznaků do stanovení diagnózy určit, protože pacienti si ani datum prvních příznaků nepamatovali, ale jistě to bude řádově v letech.

Příznaky

Za pravidelné příznaky lze považovat neinfekční subfebrilie případně febrilie, noční pocení a úbytek hmotnosti neboli B symptomy. Tyto symptomy měli všichni naši pacienti s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci.

Vyšetření obvykle odhalí periferní ale i mediastinální a abdominální lymfadenopatii a hepatosplenomegalii [19].

RTG snímky skeletu prokáží v některých případech osteosklerotická ložiska. Může být přítomna i retence tekutin a u těchto pacientů pomůže vyšetření brain na-

triuretického faktoru (BNP) a echokardiografické vyšetření srdce k diferenciální diagnostice kardiální a nekardiální příčiny retence tekutin. Na akrech se mohou objevit projevy vaskulitidy. Nejčastější příznaky nemoci a jejich frekvenci dokumentují výsledky zatím největšího souboru pacientů z Mayo Clinic v USA (tab. 4). Typické laboratorní nálezy jsou uvedeny v tab. 5. Nemoc může provázet ale více nepravidelně se vyskytujícími projevy, které zde jen stručně vyjmenujeme.

Poškození ledvin

Mírné poškození funkce ledvin je popisováno relativně častěji, zatímco poškození funkce ledvin s retencí dusíkatých látek vedoucí až k úplné anurii je u Castlemanovy nemoci výjimečné. Bioptická vyšetření těchto pacientů prokázala v podstatě 2 typy poškození: v 60 % poškození drobných cév ledvin (tzv. endoteliózu) a ve 20 % AA-amyloidózou [21–23]. Závažné poškození funkce ledvin jsme v našem souboru nezaznamenali.

Změny odpovídající POEMS syndromu

POEMS syndrom je akronym pro polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatií a kožní změny (skin changes) [24,25]. Tato jednotka může existovat samostatně, ale může se také prolínat s Castlemanovou chorobou. Při POEMS syndromu bývá přítomen edém papily, nevýrazná neuropatie a při zobrazení skeletu jsou zřetelné osteosklerotické změny. Příznaky POEMS syndromu a Castlemanovy choroby se mohou překrývat, proto může být problém jak nemoc nazvat.

Dle autorů z Mayo Clinic by se termín POEMS syndrom měl používat pouze pro nemocné s periferní neuropatií a dalšími znaky POEMS syndromu, kteří mají prokázanou klonální expanzi plazmocytů v kostní dřeni. Pro nemocné s Castlemanovou chorobou, kteří sice mají ně-

Tab. 4. Klinické nálezy popsané v souboru 113 pacientů s Castlemanovou chorobou na Mayo Clinic (dle [34])

	UCN n = 53	MCN s osteosklerotickými ložisky + POEMS n = 10	MCN bez POEMS n = 41	MCD + POEMS bez osteosklerózy n = 9
B symptomy (subfebrilie, febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti 10 % za 6 měsíců)	11 %	60 %	49 %	22 %
dušnost	11 %	30 %	24 %	22 %
neuropatie	6 %	100 %	20 %	100 %
endokrinní abnormality	8 %	67 %	6 %	12 %
kožní změny, svědění kůže	0	70 %	10 %	44 %
výpotky v dutinách (vascular leak syndrome)	9 %	60 %	34 %	56 %
edém papily	0 %	30 %	0 %	12 %
osteosklerotické změny	2 %	100 %	0 %	0
autoimunitní projevy (AIHA)	2 %	0	12 %	0

MCN – multicentrická nemoc UCN – unicentrická nemoc

Tab. 5. Laboratorní nálezy nacházené u multicentrické formy Castlemanovy choroby [34,35]

anémie klasifikačně odpovídající anémii chronických chorob
zvýšená sedimentace erytrocytů (FW)
zvýšená koncentrace CRP
zvýšená koncentrace fibrinogenu
proteinurie
snížená koncentrace albuminu v séru
zvýšená hladina celkové bílkoviny v séru
zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, nejvíce typu IgG a zvýšená koncentrace volných lehkých řetězců κ i λ v séru
trombocytoza či trombocytopenie
zvýšená hodnota interleukinu 6
zvýšená hodnota vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF)
autoprotilátky – mohou být přítomné antinukleární protilátky, antierytrocytární a antitrombocytní protilátky

kteří známky POEMS syndromu, ale nemají ani neuropatii, ani klonální plazmocyt v kostní dřeni, doporučují používat termín „variantní forma Castlemanovy choroby se znaky POEMS syndromu“.

V souboru 113 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby byly u 34 % zjištěny příznaky POEMS syndromu.

K projevům patří tvorba kožních hemangiomů, které lze považovat za jeden ze znaků POEMS syndromu [26–32]. V našem souboru jsme osteosklerotické změny na skeletu odhalili pouze u 1 ze 7 sledovaných osob s multicentrickou formou nemoci.

Nekardiální dušnost a retence tekutin

Dalšími popisovanými příznaky je dušnost, jejíž etiologie není zcela jasná, a měnlivé patologické nálezy v plicním parenchymu při HRCT vyšetření [16,19]. V souvislosti s Castlemanovou nemocí byla již dříve popisována retence tekutin (periferní edémy, ascites, plicní či perikardiální výpotek). Anasarka je jedním z hlavních příznaků Castleman–TAFRO syndromu. Náš poslední popisovaný pacient měl normální nález na echokardiografickém vyšetření s ejekční frakcí 58 %, a přesto měl oboustranné otoky dolních končetin a oboustranný perikardiální výpotek, který ale ustoupil při léčbě obsahující rituximab. U tohoto našeho pacienta byla Castlemanova choroba zřejmě příčinou otoků a tekutiny v pleurálním prostoru.

Vaskulitidy a cévní mozkové příhody

Vaskulitidy nejsou pravidelné, vyskytují se občas a jsou často příčinou cévních mozkových příhod [16,29,32]. V našem souboru jsme vaskulitidu zjistili u jednoho pacienta, u něhož zřejmě způsobila cévní mozkovou příhodu s pravostrannou hemiparézou.

Poruchy imunity a autoimunity

Castlemanova nemoc může vést k poruchám imunitní reakce a vzniku autoimunit. Nejčastější z autoimunit je autoimunitní anémie, trombocytopenie a již výše zmíněná vaskulitida. Je nutno však respektovat i snížení imunity, které může být příčinou infekčních komplikací. U našeho šestého pacienta s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci předcházely stanovení diagnózy dvě ataky pásového oparu a v průběhu léčby pak třetí ataka. Jeho léčba byla provázena závažnými infekčními komplikacemi, proto jsme po 2 cyklech chemoterapie R-CHOP pokračovali jenom v monoterapii rituximabem, kterou snesl bez dalších komplikací.

Průjmy a zažívací problémy

Choroba má opravdu velice měnlivé příznaky, výjimečně se tato nemoc projevila jako delší dobu trvající průjmy s hmotnostním úbytkem [33]. Tuto komplikaci jsme v našem souboru nezaznamenali.

Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Idiopatická multicentrická forma Castlemanovy nemoci se typicky objevuje ve 4. a v 5. dekádě života, častěji u mužů než u žen. Z popisu případů je však zřejmé, že u většiny nemocných má choroba dlouholetý průběh, pacienti sice rychle nezabývají, ale výrazně zhoršuje kvalitu jejich života. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení imunity se ve srovnání s průměrnou populací u těchto nemocných zvyšuje výskyt dalších maligních chorob [35].

V podstatě se popisují následné 4 formy klinických průběhů [35]:

- opakované relapsy a remise
- stabilní perzistující choroba
- progredující fatální choroba
- transformace v maligní lymfom

Poměrně často se objevují popisy komplikujících cévních mozkových příhod, které pravděpodobně souvisí s vaskulitidou [35].

Léčba

Klasická chemoterapie

V letech před příchodem biologických léků do klinické praxe (antiCD20 protilátky a talidomidu a lenalidomidu) byly testovány klasické chemoterapeutické kombinace používané pro léčbu maligních lymfomů. Léčba založená na kombinaci cytostatik v některých případech vedla k vymizení symptomů nemoci, ale jak plyne z naší zkušenosti, v případě alterované imunity provázející Castlemanovu nemoc a dlouhodobější neutropenie může být klasická chemoterapie provázena život ohrožujícími infekcemi. Přehled všech publikovaných zkušeností s klasickou chemoterapií lze nalézt v citované literatuře [36–38].

AntiCD20 protilátka (rituximab)

Rituximab je monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD20, který je lokalizován na fyziologických i transformovaných B-lymfocytech. Po navázání dochází k destrukci těchto lymfocytů. A protože polyklonální B-lymfocyty tvoří převážnou část uzlin postižených Castlemanovou chorobou, je racionální použít cílené destrukce těchto buněk pomocí antiCD20 protilátky. Rituximab je u této choroby účinný i v monoterapii, jak vyplývá z četných citovaných popisů případů, ale je možné také účinek rituximabu potencovat kombinací s dalšími léky, které se používají při léčbě maligních lymfomů, tedy s glukokortikoidy a dále s alkylačními či antracyklinovými cytostatiky. Rituximab má potenciál navodit léta trvající kompletní remisi a podstatné je, že účinnost této léčby byla potvrzena velkým počtem publikací, takže na rituximab v této indikaci lze nahlížet jako na léčbu volby [39–50]. Gerald v roce 2007 popsal 92 % léčebných odezev při monoterapii rituximabem, přičemž léčebné odezvy měly dlouhodobý charakter, 79 % pacientů bylo po 2 letech sledování stále v remisi [51]. Léčba rituximabem snižuje dle některých pozorování riziko pozdější transformace v maligní lymfom [51].

V literatuře lze najít několik prací, které popisují synergický účinek podání rituximabu a talidomidu. Talidomid, imunomodulační, antiinflatatorní a antiangiogenní lék má silnou aktivitu proti této nemoci i v monoterapii. Proto je doporučována kombinovaná léčba rituximabem a talidomidem [52,53].

Z našich 7 pacientů byli rituximabem léčeni 3, v prvním případě nebyla po rituximabu dostatečná léčebná odezva, kompletní remise bylo dosaženo teprve talidomidem a lenalidomidem. V druhém a třetím případě navodil rituximab kompletní remisi nemoci potvrzenou PET-CT vyšetřením. U 2 ze 3 léčených navodila tedy léčba obsahující rituximab kompletní remisi nemoci.

IMiDs – imunomodulační léky

Talidomid byl jako první zařazen do skupiny IMiDs – imunomodulatory drugs. V lidském organismu má velmi pestré účinky. Mimo jiné potlačuje tvorbu některých cytokinů, mezi nimi IL6 a VEGF. A právě tato jeho vlastnost, tedy schopnost potlačovat tvorbu prozánětlivých cytokinů, jej činí účinným proti Castlemanově nemoci, jak dokládají četné popisy případů [54–62].

V našem souboru 7 pacientů jsme talidomid a případně lenalidomid použili celkem 3krát, ve dvou případech navodily tyto léky remisi nemoci. V jednom případě, v němž byl použit talidomid jako lék první volby, jeho podávání nevedlo k navození remise, a proto byla tato léčba ukončena a v rámci léčby druhé linie byl podán rituximab, který navodil kompletní remisi.

Bortezomib

Úspěchy bortezomibu u mnohočetného myelomu vedly k testování bortezomibu u plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci. A dle 3 publikací, které popisují tuto léčbu, bylo podání bortezomibu spojeno

s dosažením kompletní remise. Bortezomib je tedy pro rituximabu dalším novým účinným lékem pro tyto nemocné [63–65].

Protilátka proti interleukinu 6 a jeho receptoru

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci úspěšně léčených protilátkou proti receptoru interleukinu 6, zvanou tocilizumab. Úspěšnost této léčby byla prokázána. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury [66–73].

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při Castlemanově nemoci, ústup kardiomyopatie anebo zlepšení funkce ledvin [74–76].

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy choroby protilátka proti interleukinu 6 zvaná siltuximab (SYLVANT). Podmínkou je nepřítomnost infekce HIV a nepřítomnost infekce lidským herpesvirem 8 (HHV8). Siltuximab tvoří stabilní komplex s bioaktivními formami interleukinu 6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1krát za 3 týdny až do případného selhání léčby. Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti měli vždy před podáním siltuximabu alespoň počet neutrofilů $> 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 50 \times 10^9/l$ a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit [77–80].

Randomizované srovnání léčby siltuximabu ve srovnání s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odezev, zatímco nemocní léčení placebem byli bez jakéhokoliv zlepšení [80].

Závěry pro praxi

- nejasná lymfadenopatie a teploty trvající déle než 3 týdny mohou mít příčinu mimo jiné v Castlemanově nemoci
- polyklonální zvýšení imunoglobulinů a volných lehkých řetězců κ a λ a zvýšená koncentrace celkové bílkoviny, stejně jako zvýšené CRP bez příznaků infekce anebo anémie odpovídající anémii chronických chorob, může mít příčinu v Castlemanově nemoci
- chronická zánětlivá reakce s febriliemi či subfebriliemi, nočním pocením a úbytkem hmotnosti může mít příčinu v Castlemanově nemoci
- histologická diagnostika multicentrické formy nemoci je obtížná, protože jde o reaktivní proliferaci lymfocytů a plazmocytů, které musí vždy tvořit typický morfologický obraz a nemoc může být popsána jako nespecifické reaktivní změny; pro úspěch histologického vyšetření se ukázalo jako přínosné zvolit pro odběr k histologickému vyšetření ty uzliny, které vyka-

zuji nejvyšší akumulaci fluorodeoxyglukózy při PET-CT vyšetření

- PET-CT zobrazení je užitečné pro zjištění rozsahu nemoci i pro hodnocení léčebného efektu
- multicentrická forma Castlemanovy choroby může být spojena s defektem imunitní odezvy, a proto klasická chemoterapie a léčba vysokými dávkami glukokortikoidů může přivodit závažné nežádoucí komplikace (běžné i oportunní infekce)
- základními léky pro multicentrickou formu Castlemanovy choroby jsou: monoklonální protilátka antiCD20, rituximab (Mabthera), léky ze skupiny IMiDs (thalidomid, lenalidomid) a monoklonální protilátka proti IL6 (siltuximab) a proti receptoru pro IL6 (tocilizumab)
- v případech, že nemoc nereaguje na jednu z výše uvedených alternativ, je třeba otestovat další ze jmenovaných léků, protože nemoc nereagující na jeden typ léčby může kompletně ustoupit po jiné léčbě, jak dokumentují zkušenosti z našeho malého souboru, u některých pacientů nemoc lépe ustupuje po léčbě obsahující IMiDs, zatímco u jiných po léčbě obsahující rituximab, a praxe vždy ukáže, který z výše jmenovaných léků je pro konkrétního pacienta optimální
- podrobné informace lze nalézt též na www.vzacne-diagnozy.cz

Práce byla vytvořena na podporu následujících grantových aktivit: AZV 15-29508A – MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a 23/14/NAP.

Literatura

1. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res* 2008; 142: 293–330.
2. Ščudla V. Anémie chronických chorob, standardy diagnostiky a léčby. *Vnitř Lék* 2002; 48(5): 422–426.
3. Szturz P, Adam Z, Moulis M et al. Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby s projevem vaskulitidy. *Vnitř Lék* 2012; 58(9): 679–690.
4. Adam Z, Szturz P, Křen L et al. PET-CT dokumentovaný rychlý nástup léčebné odpovědi cyklofosfamidu, thalidomidu a dexametazonu u multicentrické formy Castlemanovy nemoci. Popis případu a přehled informací o léčbě. *Vnitř Lék* 2013; 59(4): 301–312.
5. Adam Z, Szturz P, Koukalová R et al. PET-CT dokumentovaná remise multicentrické formy Castlemanovy choroby po léčbě rituximabem. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2015; 61(3): 251–259.
6. Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises, founded by Richard C Cabot. *N Engl J Med* 1954; 251(10): 396–400.
7. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localisation. *Cancer* 1972; 29(3): 670–683.
8. Gaba AR, Stein RS, Sweet DJ et al. Multicentric giant node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69(1): 86–90.
9. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86(4): 1276–1280.
10. Chadburn A, Cesarman E, Nador RG et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. *Cancer* 1997; 80(4): 788–797.
11. Riu P, Noels LH, Droz D et al. Glomerular involvement in lymphoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS). *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000; 30: 305–331.
12. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H et al. Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia – a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 79–85.
13. Kawabata H, Takai K, Kojima M et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 57–61.
14. Inoue M, Ankou M, Hua J et al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulín fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 95–99.
15. Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy- case report. *Exp Hematol Oncol* 2015; 4(1): 3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-4-3>>.
16. Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol* 2014; 165(1): 39–48.
17. Fajgenbaum DC, vanRhee F, Nabel CS. HHV-8 negative idiopathic multicentric Castleman disease: novel insight into biology pathogenesis and therapy. *Blood* 2014; 123(19): 2924–2933.
18. Bower M, Pria AD, Coyle C et al. Diagnostic criteria schemes for multicentric Castleman disease in 75 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65(2): e80–e82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182a8338f>>.
19. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 236–246.
20. Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M et al. Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease : a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 69–77.
21. El Karoui K, Vuiblet V, Dion D et al. Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 599–609.
22. Sydor A, Madura M, Wagrowska-Danilewicz M. Amyloid a amyloidosis and renal failure in a course of Castleman disease. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(6): 620–621.
23. Leung KT, Wong KM, Choi KS et al. Multicentric Castleman's disease complicated by secondary renal amyloidosis. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9(6): 392–393.
24. Dispenzieri A, Buadi FK. A review of POEMS syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27(12): 1242–1250.
25. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89(2): 214–223.
26. Fajgenbaum DC, Rosenbach M, van Rhee F et al. Eruptive cherry hemangiomatosis associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatol* 2013; 149(2): 204–208. Erratum in *JAMA Dermatol* 2014; 150(4): 460.
27. Ruwan KP, Parakramawansa C, Wijeweera I et al. A case of POEMS syndrome with mixed hyaline vascular and plasma cell type Castleman's disease. *Ceylon Med J* 2009; 54(2): 68–69.
28. Misri R, Kharkar V, Dandale A et al. Multiple capillary hemangiomatosis: a distinctive lesion of multicentric Castleman's disease and POEMS syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74(4): 364–366.
29. Garcia T, Dafer R, Hocker S et al. Recurrent strokes in two patients with POEMS syndrome and Castleman's disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16(6): 278–284.
30. Owens CL, Weir EG, Ali SZ. Cytopathologic findings in "POEMS" syndrome associated with Castleman disease. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(8): 512–515.
31. Eisenbarth SC, Colegio OR, Iyer A et al. Images in neuro-oncology: a case of POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy,

- Monoclonal protein and Skin changes) in a patient with multicentric Castleman's disease. *J Neurooncol* 2007; 81(2): 163–165.
32. Huang J, Wang L, Zhou W et al. Hyaline vascular Castleman disease associated with POEMS syndrome and cerebral infarction. *Ann Hematol* 2007; 86(1): 59–61.
33. Tal Y, Haber G, Cohen MJ et al. Autologous stem cell transplantation in a rare multicentric Castleman disease of the plasma cell variant. *Int J Hematol* 2011; 93(5): 677–680.
34. Dispenzieri A, Armitage JO, Loes MJ et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87(11): 997–1002.
35. Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol* 2014; 165(1): 39–48.
36. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670–676.
37. Wolf M, Van Offel JF, Van de Velde A et al. Multicentric plasma cell variant Castleman's disease presenting with cutaneous vasculitis and pulmonary parenchymal involvement in a patient with ankylosing spondylitis: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2011; 66(4): 305–310.
38. Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(4): 354–359.
39. Peker D, Martinez AE, Schwartz MA et al. Complete remission in 4 patients with human herpesvirus 8-associated multicentric Castleman disease using rituximab and liposomal doxorubicin, a novel chemotherapy combination. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(3): 204–206.
40. Hoffmann C, Schmid H, Müller M et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2011; 118(13): 3499–3503.
41. Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A et al. Complete remission and virologic response to combined chemimmunotherapy (R-CVP) followed by rituximab maintenance in HIV-negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(11): 2224–2226.
42. Casquero A, Barroso A, Fernández Guerrero ML. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2006; 85(3): 185–187.
43. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol* 2006; 76(2): 119–123.
44. Powles T, Stebbing J, Montoto S et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007; 110(12): 4132–4133.
45. Bestawros A, Michel R, Séguin C et al. Multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy and rituximab in four HIV-positive men: a case series. *Am J Hematol* 2008; 83(6): 508–511.
46. 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* 2008; 22(13): 1685–1687.
47. Bower M, Veraitch O, Szydlo R et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2006; 113(19): 4521–4524.
48. Mian H, Leber B. Mixed variant multicentric Castleman disease treated with rituximab: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(8): 622.
49. Lee JP, Kim DK, Oh DY et al. Successfully treated multicentric Castleman's disease with renal thrombotic microangiopathy using rituximab and corticosteroid. *Clin Nephrol* 2011; 75(2): 165–170.
50. Gérard L, Bérezné A, Galicier L et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3350–3356.
51. Gérard L, Michot JM, Burcheri S et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012; 119(10): 2228–2233.
52. Ramasamy K, Gandhi S, Flowers MT et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman Disease. *Brit J Haematol* 2012; 158(3): 415–429.
53. Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008; 22(10): 1232–1234.
54. Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ et al. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis* 1999; 3(3): 201–204.
55. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73(1): 48–53.
56. Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol*. 2006; 81(4): 303–304.
57. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85(8): 545–546.
58. Wang X, Ye S, Xiong C et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(10): 1221–1224.
59. Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004; 61(5): 352–356.
60. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(3): 375–381.
61. 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(2): 430–432.
62. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75(3): 176–177.
63. Wang X, Ye S, Xiong C et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(10): 1221–1224.
64. Hess G, Wagner V, Kreft A et al. Effects of bortezomib on proinflammatory cytokine levels and transfusion dependency in patient with multicentric Castleman disease. *Brit J Haematol* 2006; 134(5): 544–545.
65. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to POEMS syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol* 2010; 89(2): 217–219.
66. Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S et al. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(8): 1623–1626.
67. Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy. *Acta Haematol* 2011; 126(3): 147–150.
68. Higuchi T, Nakanishi T, Takada K et al. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *J Korean Med Sci* 2010; 25(9): 1364–1367.
69. Arita Y, Sakata Y, Sudo T et al. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman's disease. *Heart Vessels* 2010; 25(5): 444–447.
70. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H et al. 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* 2010; 116(18): 3627–3634.
71. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008; 112(10): 3959–3964.

72. Williams SC. First IL-6-blocking drug nears approval for rare blood disorder. *Nat Med* 2013; 19(10): 1193.
73. Robey RC, Mletzko S, Colley C et al. The use of monoclonal antibodies to treat Castleman's disease. *Immunotherapy* 2014; 6(2): 211–219.
74. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful use of tocilizumab in a case of multicentric Castleman's disease and end-stage renal disease. *Ther Apher Dial* 2014; 18(2): 210–211.
75. Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2013; 91(3): 273–276.
76. Otani N, Morishita Y, Oh I et al. Successful treatment of a mesangial proliferative glomerulonephritis with interstitial nephritis associated with Castleman's disease by an anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab). *Intern Med* 2012; 51(11): 1375–1378.
77. Liu YC, Stone K, van Rhee F. Siltuximab for multicentric Castleman disease. *Expert Rev Hematol* 2014; 7(5): 545–557.
78. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3701–3708.
79. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C et al. 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. *Clin Cancer Res* 2013; 19(13): 3659–3670.
80. van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease. A randomized double blind placebo controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(9): 966–974.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

✉ z.adam@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 4. 8. 2015

Přijato po recenzi 1. 10. 2015