

mi společnostmi. Pro velmi vzácné choroby však národní doporučení nejsou připravována, a tak v praxi je nutno přihlížet k mezinárodním doporučením.

## Etiologie nemoci a role viru Kaposiho sarkomu (HHV-8)

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je termín pro heterogenní skupinu patologických stavů, spojených s proliferací morfoloogicky benigních lymfocytů. Příčinou jsou výrazně zvýšené hladiny proinflatorních cytokinů, dominantně interleukinu-6 (IL-6), s jehož koncentrací koreluje agresivita nemoci. IL-6 je multifunkční cytokin, který indukuje plazmocytózu v kostní dřeni (3), hypergamaglobulinemii, zvýšenou tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), trombocytózu, tvorbu proteinů akutního zánětu v játrech (tedy i CRP), aktivaci makrofágů a T-buněk. IL-6 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 (což je akronym pro Polyneuropathy, Organomegaly, Endokrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) předpokládá zvýšení VEGF (vascular endothelial growth factor) nezávislé na IL-6 (3).

Určitou roli v patofyziologii hraje také interleukin-1 (IL-1), neboť byli popsáni pacienti, kteří nereagovali na léčbu protilátkami proti IL-6, ale zareagovali na protilátky proti interleukinu-1 (3), a dále byli popsáni nemocní, kteří při podávání inhibitoru receptoru pro interleukin-1 (anakinra) dosáhli remise (3). IL-6 je tedy zřejmě hlavním vyvolávajícím faktorem, ale ne vždy a ne jediným!

Zatím je pouze známo, že humánní herpesvirus 8 (HHV-8) indukuje tvorbu virového homologu IL-6, a tím zvýšení všech prozánětlivých cytokinů. Nejasnou otázkou zůstává, co je příčinou zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů u HHV-8 negativních osob.

Z pohledu vyvolávajícího činitele lze rozdělit multicentrickou formu Castlemanovy nemoci na nemoc způsobenou infekcí HHV-8 a na idiopatickou formu s neznámou vyvolávající příčinou (3). V roce 2021 se člení multicentrická forma této nemoci dle výsledků virologických vyšetření na:

- idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu bez pozitivivity HHV-8 a bez průkazu viru HIV,
- multicentrickou Castlemanovu chorobu s průkazem viru HHV-8 obvykle s pozitivitou HIV. Přítomnost viru HIV byla prokázána jen u menšiny pacientů (u 15 %), přítomnost viru HHV-8 byla prokázána jen u 17 % nemocných (4).

Ačkoliv je vyšetření HHV-8 součástí diagnostiky Castlemanovy choroby a je zakotveno i v indikaci pro siltuximab v dokumentech SÚKL, tak v současné době neexistují obecná doporučení pro výběr diagnostické metody, biologického materiálu ani standardizované laboratorní postupy. Monitorování HHV-8 infekce je možné pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v periferní krvi, ale pro stanovení diagnózy HHV-8 asociované Castlemanovy choroby je třeba průkaz latentního nukleárního antigenu LANA-1 pomocí imunohistochemického barvení.

## Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci

Choroba má jako všechny nemoci individuální průběh, od chronicky probíhajících jen mírně agresivních až po značně agresivní formy. Pro označení mírné formy se používá termín „flu-like“. Pro značně agresivní případy, odpovídající cytokinové bouři, pak termín „sepsis-like“. Těchto agresivních průběhů je však méně než průběhů neagresivních. Velmi agresivní případy jsou spojeny s anasarkou s multiorgánovým selháním a vedou často ke smrti. Klinické příznaky lze edukačně rozdělit na příznaky pravidelně se vyskytující a příznaky vyskytující se nepravidelně. A tyto nepravidelně se vyskytující pak na příznaky imunitně mediované a příznaky nejasné patogeneze.

### Pravidelně se vyskytující příznaky a laboratorní nálezy

Nadprodukce interleukinu-6 ve svém důsledku zvýší produkci hepcidinu, který blokuje jak vstřebávání železa z trávicího traktu, tak jeho uvolňování z depotních forem v makrofázích. Proto nemoc provází pravidelně anémie chronických chorob. Interleukin-6 dále snižuje tvorbu albuminu v játrech a způsobuje tak hypoalbuminemii. Zvýšená tvorba interleukinu-6 zvyšuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což stimuluje angioneogenezi a zvýšenou vaskulární permeabilitu. K pravidelně vyskytujícím se příznakům patří systémová zánětlivá reakce organismu, která se projeví:

- neinfekčními subfebriliemi či febriliemi,
  - úbytkem hmotnosti,
  - nočním pocením,
  - patologickou únavou.
- Tyto příznaky provázejí následujícími laboratorní nálezy:
- zvýšené hodnoty zánětlivých markerů: CRP, sedimentace erytrocytů, ferritin,
  - vzestup počtu trombocytů, které reagují také jako reaktant akutní fáze a vzestup koncentrace fibrinogenu,
  - anémie s rysy anémie chronických chorob,
  - klesající hodnoty albuminu,
  - zvýšená hodnota celkové bílkoviny,
  - hraniční zmnožení plazmocytů v kostní dřeni občas, které jsou polyklonální,
  - zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, hlavně imunoglobulinů třídy IgG.

Tyto příznaky jsou způsobeny dominantně interleukinem-6 (IL-6) a VEGF, byť tyto interleukiny nejsou běžně vyšetřitelné.

### Nepravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie

Multicentrická Castlemanova choroba je často asociována s různými autoimunitními poruchami, nejčastější jsou:

- autoimunní anémie či trombocytopenie, méně často je cytopenie způsobena hemofagocytózou,
- vaskulitidy, které mohou být příčinou cévní mozkové příhody,
- paraneoplastický pemphigus,
- Sjögrenův syndrom,
- myasthenia gravis,
- jiné formy autoimunitního poškození organismu.