

Doporučení pro diagnostiku FUO dnes obsahují v rámci širšího pátrání i provedení FDG-PET/T vyšetření. Toto vyšetření zobrazí nejen velikost lymfatických uzlin, ale stanoví také míru akumulace FDG v lymfatických uzlinách. A pro histologickou diagnostiku se doporučuje odběr právě uzlin s nejintenzivnější akumulací FDG. FDG-PET/CT může detekovat mimo lymfadenopatie také hepatomegalii a splenomegalii a osteosklerotická kostní ložiska či plicní infiltráty, které u této nemoci také mohou být (17–19). Pro stanovení diagnózy jsou přínosná vyšetření uvedená v tabulce 2. Může být prokázána i retence tekutin. K diferenciální diagnóze, zda je retence kardiálního či nekardiálního původu, může pomoci vyšetření mozkového natriuretického faktoru (NT-proBNP či BNP), který je zvýšený u kardiální etiologie a ECHO srdce.

Zásadní význam má histomorfologické stanovení diagnózy. Morfologové stále rozlišují jen dva základní typy a další dva 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 HHV-8 infekci. Zde je možná transformace v plazmablastické lymfomy.

V přehledu se morfologii věnuje Fajgenbaum a další (20, 21).

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 odlišení od reaktivně změněné lymfatické uzliny může být problematické. Histopatologickou diagnostiku ztěžuje fakt, že není definován žádný diagnostický marker této nemoci, a proto je nutná diskuse mezi patologem a klinikem. Japonští autoři udávají ve svém souboru interval od prvních symptomů nemoci do stanovení diagnózy 27,5 měsíce, což jen dokresluje problémy při morfologickém stanovení diagnózy. Doporučený rozsah vyšetření dle mezinárodního doporučení uvádí tabulka 2.

V roce 2017 byla definována a publikována diagnostická kritéria této nemoci uvedená v tabulce 3 (20). Takže diagnózu stanovuje společně patolog a klinický lékař konfrontací morfologických, laboratorních a klinických nálezů s požadovanými kritérii.

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 insuficienci, organomegalii a histologický nález Castlemanovy nemoci – obvykle smíšeného nebo hyalinně vaskulárního typu. TAFRO varianta Castlemanovy nemoci nebývá provázena polyklonálním zmnožením imunoglobulinů a v kostní dřeni nebývá proliferace polyklonálních plazmocytů, jak bývá u klasické plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci, ale spíše megakaryocytární hyperplazie (22–24). Po prvních popisech TAFRO syndromu se věřilo, že tato choroba je vázaná jen na japonskou rasu. V roce 2015 se objevil první popis této nemoci u rozené obyvateľky Itálie (25) a následně i další zprávy o rozšíření v evropské populaci. V případě TAFRO syndromu je zřetelné výrazná vaskularizace lymfatických uzlin a bylo popsáno odlišné cytokinové spektrum se zvýšeným vaskulárním endoteliálním faktorem (VEGF), ale nižší elevací IL-6 a byla navržena stratifikace dle závažnosti a léčba (26). Kritéria TAFRO uvádí tabulka 4.

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 zřetelné, že u většiny nemocných má choroba dlouhotrvající průběh, pacientům sice nebere rychle život, ale výrazně zhoršuje jeho kvalitu. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení imunity se zvyšuje u těchto nemocných výskyt dalších maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. V podstatě se popisují následně 4 formy klinických průběhů:

- opakované relapsy a remise (flu-like),
- stabilní perzistující choroba,

Tab. 2. Základní vyšetření při podezření na Castlemanovu chorobu dle „International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease“ (31)

Cíl vyšetření	Výčet jednotlivých vyšetření
Systémová zánětlivá odpověď	CRP, sedimentace erytrocytů (FW), krevní obraz, kreatinin urea, koagulace včetně fibrinogenu, imunoglobuliny typu IgG, IgA, IgM, imunofixace, volné lehké řetězce, albumin, ferritin. Při vyšší koncentraci celkového IgG provést analýzu subtypů a odlišení IgG4 related disease.
Histopatologie	Stanovení typu hyalinně vaskulárního, plazmocytárního, případně smíšeného, výjimečně plazmablastického typu.
Virologická vyšetření	HIV sérologie, vyšetření HHV-8 v periferní krvi polymerázovou řetězovou reakcí, případně průkaz HHV-8 v lymfatické uzlině jako Latency Associated Nuclear Antigen-1, LANA-1 barvení, PCR na EB virus
Cytokinový profil (jen pokud je dostupný)	IL-6, VEGF, sIL-2 receptor
Zobrazovací metody	CT krku, hrudníku, břicha a pánve, nebo FDG-PET/CT vyšetření
Vyšetření kostní dřene	Cílem je vyloučit myelom nebo MGUS a odhalit případnou retikulínovou fibrózu
Imunologické vyšetření	ANA, revmatoidní faktor
Orgánové funkce	ECHO, NT-proBNP, plicní funkce

Vyšetření by měla zahrnovat histopatologické vyšetření lymfatických uzlin k prokázání iMCD a vyloučení EBV HHV-8 infekci pomocí imunohistochemického průkazu EBER a LANA-1. Vyšetření periferní krve by mělo vyloučit HIV infekci, autoimunitní choroby a monoklonální gamapatie. Biochemické vyšetření by mělo podchytit vyšší vstupních zánětlivých markerů a zmapovat funkce jednotlivých orgánů. Vyšetření kostní dřene pomůže vyloučit monoklonální gamapatie a může prokázat megakaryocytární hyperplazii a retikulínovou fibrózu pozorovanou u TAFRO-iMCD.