

Μονόπλευρη μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια ως μοναδική εκδήλωση της μονοκεντρικής νόσου Castleman.

Ν. Κανέλλιας¹, Δ. Κατσουράκης¹, Α. Αγγελίδη¹, Γ. Κρανιδιώτης¹, Γ. Αγιομαμίτης², Δ. Μυωτέρη³, Κ. Μανωλουδάκη³, Α. Μελιδώνης¹

¹ Α' Παθολογική Κλινική, ² Β' Χειρουργική Κλινική και ³ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Castleman αποτελεί μία ετερογενή νοσολογική ομάδα, που χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, με ή χωρίς συστηματικά συμπτώματα. Διακρίνεται στη μονοκεντρική μορφή, μία καλοήγη λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή, και στην πολυκεντρική, που συσχετίζεται με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Άνδρας 36 ετών προσήλθε λόγω ψηλάφησης ευμεγέθους, ανώδυνης διόγκωσης δεξιάς μασχαλιαίας χώρας. Από το ατομικό αναμνηστικό, σημειώνεται η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών κατά το παρελθόν, και οι κατ' επανάληψη τραυματισμοί του ασθενούς από γάτα, που διατηρούσε στην οικία του. Εκ της αντικειμενικής εξέτασης, διαπιστώθηκε λεμφαδενική διόγκωση δεξιάς μασχαλιαίας χώρας χωρίς ανάδειξη άλλων διογκωμένων λεμφαδενικών ομάδων, καθώς και πολλαπλές αμυχές από όνυχες γάτας στα άνω άκρα. Ο ορολογικός έλεγχος για HIV και Bartonella ήταν αρνητικός. Διενεργήθηκε εκτομή του λεμφαδενικού block. Η καλλιέργεια του υλικού ήταν αρνητική. Η βιοψία ανέδειξε μονοκεντρική νόσο Castleman υαλοειδούς - αγγειακού τύπου, διάγνωση σπάνια, δεδομένου ότι η νόσος εκδηλώνεται, συνήθως, ως μεσοθωρακική, πλαιία ή ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια, και σπανίως ως μονήρης περιφερική. Η εκτομή του λεμφαδενικού block στον ασθενή αρκούσε, ώστε να επιφέρει ίαση. Η μονοκεντρική νόσος Castleman αποτελεί ένα απομεμακρυσμένο, αλλά υπαρκτό ενδεχόμενο στη διερεύνηση της περιφερικής λεμφαδενοπάθειας.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Castleman, μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια

Παραπομπή:

Ν. Κανέλλιας, Δ. Κατσουράκης, Α. Αγγελίδη, Γ. Κρανιδιώτης, Γ. Αγιομαμίτης, Δ. Μυωτέρη, Κ. Μανωλουδάκη, Α. Μελιδώνης. Μονόπλευρη μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια ως μοναδική εκδήλωση της μονοκεντρικής νόσου Castleman. Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(4): 252-260

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Castleman περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Benjamin Castleman και τους συνεργάτες του το 1956. Οι παραπάνω συγγραφείς εντόπισαν μία ομάδα ασθενών με υπερπλαστικούς μεσοθωρακικούς λεμφαδένες που χαρακτηρίζονταν από παρουσία υαλοειδοποίησης και νεοαγγειογένεσης [1]. Αργότερα, η ίδια ομάδα ερευνητών περιέγραψε, σε άλλη ομάδα ασθενών, την χαρακτηριστική υφή των λεμφαδένων:

μεγάλα υπερπλαστικά βλαστικά κέντρα και παρουσία πλασματοκοκτάρων εντός των λεμφαδένων. Στην ομάδα αυτή, δεν παρατηρήθηκαν υαλοειδοποιημένοι λεμφαδένες σε όλους τους αρρώστους [2, 3]. Περιγράφουμε την περίπτωση ενός ασθενούς, με μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

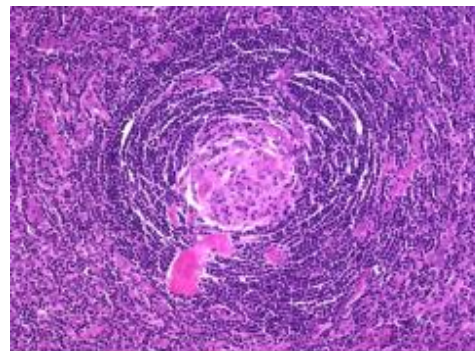
Άνδρας 36 ετών προσήλθε στην κλινική μετά από ψηλάφηση ευμεγέθους ανώδυνης μάζας δεξιάς μασχαλιαίας χώρας. Από το ατομικό αναμνηστικό, αναφέρεται χρήση ενδοφλεβίως χορηγούμενων εξαρτησιογόνων ουσιών, η οποία είχε διακοπεί από έτους. Επίσης, αναφέρεται στενή ενασχόληση και κατ' επανάληψη τραυματισμοί του ασθενούς από γάτα την οποία διατηρεί στη οικία του. Εκ της κλινικής εξέτασης, διαπιστώθηκε κινητή, ανώδυνη μη κλυδάζουσα μάζα στη δεξιά μασχαλιαία χώρα. Η μάζα αυτή δεν συμφύοταν με τα παρακείμενα μόρια. Κατά την ψηλάφηση, δεν αναδείχθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες στον τράχηλο, στην αριστερή μασχαλιαία χώρα, στις βουβωνικές ή επιτροχιλίες χώρες. Επισκοπικά, ο ασθενής έφερε αμυχές σε όλη την πρόσθια επιφάνεια του κορμού, καθώς και στην παλαμιαία επιφάνεια των αντιβραχίων. Κατά την ακρόαση της κοιλιάς, οι εντερικοί ήχοι ήταν παρόντες, ενώ, κατά την ψηλάφηση, δεν διαπιστώθηκε ευαισθησία ή ηπατοσπληνομεγαλία. Οι αξονικές τομογραφίες θώρακος και άνω και κάτω κοιλιάς δεν ανέδειξαν παρουσία παθολογικά διογκωμένων λεμφαδένων ή άλλα παθολογικά ευρήματα.

Ο ορολογικός έλεγχος για τους ιούς των ηπατιτιδών ήταν θετικός για την ηπατίτιδα C. Ο έλεγχος για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ήταν αρνητικός. Η αρχική διαφορική διάγνωση περιελάμβανε: α) τη νόσο εξ ονόχων γαλής, β) τα λεμφώματα, γ) άλλες βακτηριακές λοιμώξεις (staphylococcus, streptococcus), και δ) ιογενείς λοιμώξεις (EBV, CMV). Λαμβάνοντας υπόψη την ενασχόληση του ασθενούς με την γάτα που διατηρούσε στην οικία του, καθώς και τις πολλαπλές αμυχές που εντοπίστηκαν στο σώμα του, εστάλη ορολογικός έλεγχος προς τεκμηρίωση της νόσου εξ ονόχων γαλής (Cat scratch disease / αιτιολογικός παράγων: Bartonella

henselae). Οι τιμές των αντισωμάτων (IgG, IgM) ήταν αρνητικές. Ακολούθως, διενεργήθηκε εκτομή και βιοψία του λεμφαδενικού block. Ελήφθη επίσης, καλλιέργεια από το υλικό της βιοψίας, η οποία ήταν αρνητική. Η ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντος λεμφαδένα ανέδειξε: διατήρηση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα, παρουσία μικρών βλαστικών κέντρων με ατροφικά φαινόμενα, διείσδυση αγγείων με υαλοειδοποιημένο τοίχωμα εντός των βλαστικών κέντρων, υπερπλασία και επέκταση της ζώνης του μανδύα με εστιακά φαινόμενα στοχοειδούς διάταξης. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ νόσου Castleman υαλοειδούς - αγγειακού τύπου.

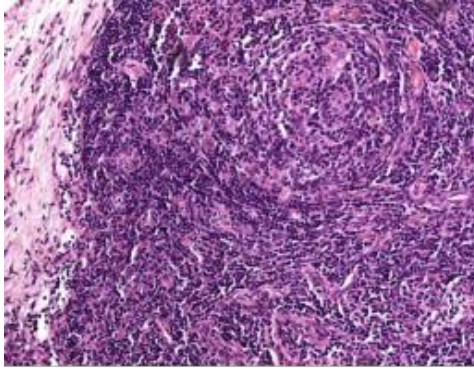
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παθολογοανατομικά, η νόσος Castleman διακρίνεται σε τρεις κύριους τύπους. Ο υαλοειδής αγγειακός τύπος (Εικόνα 1) χαρακτηρίζεται από την παρουσία λεμφαδένων με ατροφικά ή ατελώς διαφοροποιημένα βλαστικά κέντρα, που περιβάλλονται από διευρυμένη ζώνη μανδύα με μικρά λεμφοκύτταρα. Τα βλαστικά κέντρα περιλαμβάνουν αρκετά δενδριτικά κύτταρα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Οι λεμφόκολλοι είναι τυπικά εξαλειμμένοι [1, 3, 4].



Εικόνα 1. Υαλοειδής αγγειακός τύπος, θυλάκιο περιβαλλόμενο από διευρυμένη ζώνη μανδύα, με υαλοειδές βλαστικό κέντρο και αυξημένη αγγειοβρίθεια.

Ο πλασματο-κυτταρικός τύπος (Εικόνα 2) χαρακτηρίζεται από υπερπλαστικά βλαστικά κέντρα και συχνά παρουσία κάποιων ατελώς διαφοροποιημένων λεμφοαδένων. Οι λεμφοαδένες είναι αγγειοβριθείς και περιέχουν πλασματοκύτταρα. Οι λεμφόκολλοι είναι παρόντες, ειδικά στην πολυκεντρική μορφή [3].



Εικόνα 2. Πλασματοκυτταρικός τύπος, παρουσία αντιδραστικού θυλακίου με υπερπλαστικό βλαστικό κέντρο και ενδοθυλακικά πλασματοκύτταρα.

Ο τρίτος τύπος της νόσου είναι ο σχετιζόμενος με λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8, human herpes virus-8), ο οποίος χαρακτηρίζεται από τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του λεμφοαδένα και αυξημένο αριθμό λεμφοαδένων, που ποικιλούν από υπερπλαστικοί έως εξασθενημένοι. Εσωτερικά, ο λεμφοαδένας περιλαμβάνει ώριμα πλασματοκύτταρα, παρόμοια με αυτά που απαντώνται στον πλασματοκυτταρικό τύπο. Στον τύπο αυτό, απαντάται αυξημένος αριθμός ανοσοβλαστών στην εξωτερική ζώνη του μανδύα και μερικές φορές στα βλαστικά κέντρα [5, 6].

Παθογενετικά, η υπερπλασία των βλαστικών κέντρων, η αύξηση των ανοσοβλαστών και των πλασματοκυττάρων και η αυξημένη αγγειογένεση, οφείλονται στην ανταπόκριση σε

φυσιολογικά αντιγονικά ερεθίσματα. Τα λεμφοκύτταρα της ζώνης του μανδύα είναι πολυκλωνικά και εκφράζουν IgD ή IgM ανοσοσφαιρίνες [7, 8]. Στην παθογένεια της νόσου, παίζουν ρόλο ο HHV 8 και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) [9-14].

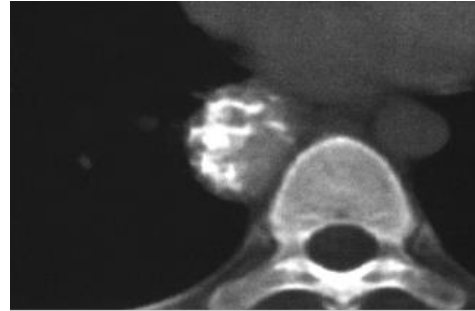
Σημαντική πρόοδος αναφορικά με την παθογένεια της νόσου πραγματοποιήθηκε με την απομόνωση του ιού HHV-8 σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις ασθενών με νόσο Castlemann [15]. Ο ιός HHV-8 ονομάζεται επίσης ερπητοϊός σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi . Ο ιός HHV-8 είναι ένας γ-ερπητοϊός, ο οποίος εμφανίζει ομοιότητες με τον EBV και τον Herpes virus salmirus , ο οποίος έχει βρεθεί τόσο σε ενδημικές όσο και σε σχετιζόμενες με τον ιό περιπτώσεις σαρκόματος Kaposi [16, 17]. Ο ιός HHV-8 έχει συσχετισθεί κυρίως με δύο λεμφουπερπλαστικές οντότητες: τα πρωτοπαθή λεμφώματα από διάχυση και την πολυκεντρική νόσο Castlemann (MCD). Η MCD μπορεί να εξελιχθεί σε B-πλασμαβλαστικό λέμφωμα [5]. Η παθογενετική σχέση μεταξύ της MCD και του HHV-8 έγινε κατανοητή λαμβάνοντας υπ' όψη την κλινική συσχέτιση μεταξύ του σαρκόματος Kaposi και της MCD. Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι ο ιός HHV-8 έχει ανευρεθεί σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις HIV θετικών ασθενών και σε ποσοστό 40%-50% των HIV αρνητικών ασθενών με MCD [18, 19]. Η χρήση ανοσοϊστοχημικών χρώσεων για την ανίχνευση των αντιγόνων του ιού HHV-8 σε ασθενείς με MCD κατέδειξαν την παρουσία του σε ποσοστό 10%-30% των λεμφοκυττάρων της ζώνης του μανδύα [20-22]. Οι επιμολυσμένοι από τον ιό HHV-8 ανοσοβλάστες εμφανίζουν υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού [6].

Τόσο η μονοκεντρική όσο και η πολυκεντρική μορφή της νόσου έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα IL-6 .Στην μονοκεντρική μορφή της νόσου η παραγωγή της IL-6 από μία μόνο

λεμφαδενική ομάδα είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων και η εκτομή της υπεύθυνης αυτής λεμφαδενικής ομάδας, οδηγεί στη διακοπή παραγωγής IL-6 και στην διακοπή των εξ' αυτής προκαλούμενων συμπτωμάτων. Τα πιθανά υπεύθυνα κύτταρα για την παραγωγή του μορίου αυτού είναι τα β-κύτταρα του βλαστικού κέντρου, τα δενδριτικά κύτταρα ή τα ευρισκόμενα στις διάμεσες περιοχές του λεμφαδένα κύτταρα. Στους επίμυες η διαγονιδιακή έκφραση της IL-6 οδηγεί στην εμφάνιση ενός συνδρόμου παρόμοιου με την MCD, που περιλαμβάνει περιφερική λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, κι εκτεταμένη διήθηση των λεμφαδένων από πλασματοκύτταρα [23]. Τα HHV-8 θετικά κύτταρα εκκρίνουν μία παραλλαγή του μορίου της IL-6 (vIL-6) που κωδικοποιείται από το γενετικό υλικό του HHV-8, το οποίο ενεργοποιεί τον ανθρώπινο υποδοχέα της IL-6 [22]. Οι μη επιμολυσμένοι από τον ιό HHV-8 ανοσοβλάστες της ζώνης του μανδύα εκφράζουν το μόριο VIL-6 σε ποσοστό 5%-25% σε ασθενείς με MCD [21, 22, 24, 25].

Κλινικά, η νόσος Castleman περιλαμβάνει δύο κύριες νοσολογικές οντότητες: την μονοκεντρική και την πολυκεντρική μορφή.

Η μονοκεντρική μορφή απαντάται πιο συχνά σε νεαρούς ενήλικες, ως μεμονωμένη καλοήγησ λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή, που κατά κανόνα δεν σχετίζεται με λοίμωξη από τον HHV-8. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά ασθενών περιελάμβανε 81 περιπτώσεις. Το 90% των ασθενών εμφάνιζε, παθολογοανατομικά, τον υαλοειδή αγγειακό τύπο της νόσου. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί, και η ανεύρεση της νόσου γινόταν τυχαία, κατά τον απεικονιστικό έλεγχο. Η διάμεση ηλικία ήταν 35 έτη και η αναλογία ανδρών - γυναικών 1:1. Το μέσο μέγεθος των βλαβών ήταν 5 έως 9 cm. Από τις 81 περιπτώσεις, στη συγκεκριμένη σειρά ασθενών, στις 72, η λεμφαδενοπάθεια



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία (οστικό παράθυρο) χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, που αναδεικνύει μάζα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Η μάζα αυτή εμφανίζει τυπικό πρότυπο και στο εσωτερικό της αναγνωρίζονται αποτυπώσεις.

εντοπιζόταν στο μεσοθωράκιο (Εικόνα 3), ενώ σε 5 στον τράχηλο. Η ανεύρεση περιφερικής λεμφαδενοπάθειας ήταν ασυνήθιστη [3].

Σε 10%-20% των ασθενών με μονοκεντρική μορφή της νόσου ανευρίσκεται ο πλασματοκυτταρικός τύπος. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών είναι ίδια με αυτά που απαντώνται στον υαλοειδή αγγειακό τύπο, με μόνη διαφορά την επιπλέον ύπαρξη εργαστηριακών ευρημάτων, όπως αναιμία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης, και υπεργαμμασφαιριναίμια. Αναφορικά με τις επιπλοκές, η μονοκεντρική νόσος Castleman έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος. Κατά την παρακολούθηση μιας σειράς 48 ασθενών, τρεις εξ' αυτών εκδήλωσαν non - Hodgkin λέμφωμα, ένας Hodgkin λέμφωμα, και δύο αμυλοείδωση, παρά την προηγηθείσα ολική εκτομή [6, 21, 22, 26, 27].

Στην πολυκεντρική μορφή της νόσου, συνυπάρχει αρκετά συχνά λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV, human immunodeficiency virus). Η διάμεση ηλικία των ασθενών είναι μεταξύ 52 και 65 χρονών, αλλά οι ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι συνήθως νεότεροι [22, 24, 26-32]. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη

είναι μολυσμένοι με τον ιό HHV-8. Ιστολογικά, η πλειονότητα των περιπτώσεων υπάγεται στον πλασματοκυτταρικό ή μικτό (υαλοειδή - πλασματοκυτταρικό) τύπο, με λιγότερο από 10% των περιπτώσεων να υπάγονται στον υαλοειδή τύπο της νόσου (22,26-29,31). Οι λεμφαδένες από HIV (+) ασθενείς είναι σχεδόν πάντα θετικοί για τον ιό HHV-8, ενώ σε ποσοστό 40% συνυπάρχει σάρκωμα Kaposi [30]. Αναφορικά με την εξέλιξη της νόσου, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν βραδεία εξέλιξη, ενώ άλλοι, μεταξύ των οποίων και οι HIV (+), ταχεία [7, 28]. Στους ασθενείς με πολυκεντρική νόσο, η περιφερική λεμφαδενοπάθεια είναι σχεδόν πάντοτε παρούσα [7, 22, 26, 28]. Συνήθως, είναι γενικευμένη και συνοδεύεται από ηπατοσπληνομεγαλία [33]. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία, υπολευκωματιναιμία, υπεργαμμασφαιριναιμία, και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης [34]. Τα κλινικά ευρήματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν πυρετό, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, καταβολή δυνάμεων. Λιγότερο από 10% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Η πολυκεντρική μορφή έχει συσχετιστεί με σάρκωμα Kaposi, non Hodgkin λέμφωμα, Hodgkin λέμφωμα, και σύνδρομο POEMS.

Θεραπεία

Στην μονοκεντρική μορφή, η πλήρης εκτομή του πάσχοντος λεμφαδένα επιφέρει ίαση [20]. Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί υποτροπές της μονοκεντρικής μορφής της νόσου μετά από ολική εκτομή. Τα συστηματικά συμπτώματα εμφανίζουν επίσης ύφεση [3, 6, 21, 22, 26]. Σε ασθενείς στους οποίους η ολική εκτομή δεν κατέστη δυνατή, η πρόγνωση είναι ευνοϊκή. Οι μερικώς αφαιρεθείσες λεμφαδενικές μάζες μπορεί να παραμείνουν σταθερές σε μέγεθος και ασυμπτωματικές για πολλά χρόνια [3, 21, 22].

Αναφορικά με τη θεραπεία της πολυκεντρικής μορφής της νόσου δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες. Παρ' όλα αυτά, στη βιβλιογραφία αναφέρονται στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η χρήση του Rituximab, ενός μονοκλωνικού αντι-CD20 αντισώματος ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυτταροστατικά φάρμακα μπορεί να πετύχει υφέσεις μεγάλης διάρκειας σε υψηλό ποσοστό ασθενών [34, 35]. Η χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών φαρμάκων βρίσκει εφαρμογή σε ασθενείς με επιθετική νόσο (βλάβες σε όργανα στόχους) [33]. Σε ασθενείς με επιβαρυνμένη γενική κατάσταση, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για επιθετική θεραπεία, τα προτιμώμενα σχήματα είναι τα γλυκοκορτικοειδή ή η μονοθεραπεία με βινμπλαστίνη ή ετοποσιδη για ανακούφιση των συμπτωμάτων. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν συχνά χρησιμοποιηθεί, με ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 60%-70%, ενώ δεν φαίνεται να έχουν ανταπόκριση σε HIV+ MCD. Ενώ η ολική αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων επιφέρει ίαση στην μονοκεντρική μορφή της νόσου, δεν έχει θέση στην πολυκεντρική μορφή [20].

Οι αναστολές της IL-6 όπως το siltuximab επιτυγχάνουν κλινική αποτελεσματικότητα, με αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Στον αντίποδα, υπάρχουν μελέτες, στις οποίες η βελτίωση των συμπτωμάτων ήταν παροδική και η επανεμφάνισή τους συνέβη σύντομα μετά τη διακοπή της θεραπείας [36-38]. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της IL-6 ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με υποτροπή των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της θεραπείας [39].

Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και τη χορήγηση αντιικών παραγόντων. Σε μια σειρά τριών

ασθενών οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί στη χορήγηση χημειοθεραπείας, η μεταμόσχευση ,οδήγησε στην εμφάνιση ύφεσης [40-42]. Οι κλινικές εκδηλώσεις στην MCD εμφανίζουν συσχέτιση με το υικό φορτίο του HHV-8 στον ορό. Σε in vitro μελέτες η χορήγηση των αντιϊκών ganciclovir, foscarnet ή cidofovir περιόρισε τον πολλαπλασιασμό του HHV-8. Παρ' όλα αυτά τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση αντιϊκών σκευασμάτων είναι περιορισμένα [21, 22].

Η αρχική διαγνωστική σκέψη κατευθύνθηκε προς τη νόσο εξ ονύχων γαλής, λόγω των πολλαπλών αμυχών του ασθενούς από την γάτα που διατηρούσε στην οικία του. Παρ' όλο που οι τίτλοι των αντισωμάτων για την *Bartonella henselae* ήταν αρχικά αρνητικοί, επανεστάλησαν μετά από πάροδο 45 ημερών προς επιβεβαίωση (αποκλεισμός μιας πιθανής αρχικά λανθάνουσας λοίμωξης). Οι τιμές των αντισωμάτων ανευρέθηκαν εκ νέου αρνητικές. Οι λοιπές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις αποκλείστηκαν, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα του ασθενούς (απουσία κακουχίας, μυαλγιών, αρθραλγιών, απώλειας βάρους) και τον εργαστηριακό έλεγχο (απουσία λευκοκυττάρωσης, απουσία αύξησης δεικτών φλεγμονής).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*.1956;9:822.
2. Flendrig JA, Schillings PHM. Benign giant lymphoma: The clinical signs and symptoms. *Folia Med Neerl*.1969;12:119.
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.
4. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: *Neoplastic Hematopathology*, Knowles DM (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2001:595.

Η βιοψία του εξαιρεθέντος λεμφαδενικού ιστού, σε συνδυασμό με την απουσία συστηματικών συμπτωμάτων και τον αρνητικό έλεγχο για HIV λοίμωξη, έθεσαν τη διάγνωση της μονοκεντρικής μορφής της νόσου Castleman. Ο ασθενής υπεβλήθη και σε αξονικές τομογραφίες θώρακος, και άνω - κάτω κοιλίας, οι οποίες δεν ανέδειξαν παρουσία παθολογικά διογκωμένων λεμφαδένων σε άλλη ανατομική περιοχή. Μετά από πάροδο δύο μηνών, ο ασθενής δεν επανεμφάνισε λεμφαδενική διόγκωση στη δεξιά μασχαλαία χώρα.

Το εξαιρετικό ενδιαφέρον του εν λόγω περιστατικού έγκειται, πέραν της σπανιότητας της διαγνώσεως, στην περιφερική εντόπιση της λεμφαδενοπάθειας, γεγονός ασυνήθιστο, δεδομένου ότι η μονοκεντρική νόσος Castleman εκδηλώνεται, κατά κανόνα, ως κεντρική (μεσοθωρακική, πυλαία ή ενδοκοιλιακή) λεμφαδενοπάθεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μονοκεντρική νόσος Castleman αποτελεί ένα απομακρυσμένο, αλλά υπαρκτό ενδεχόμενο στην διερεύνηση της μονήρους περιφερικής λεμφαδενοπάθειας.

5. Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood*.2001;97:2130.
6. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*.2000;95:1406.
7. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*.1993;20:636.
8. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. *Blood* 1995;86:1131
9. Dupin N, Gorin I, Deleuze J, et al. Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N Engl J Med*.1995;333:798; author reply 798.
10. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med*.1995;332:1186.
11. Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a lymphotropic human herpesvirus associated with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Semin Diagn Pathol*.1997;14:54.
12. Gessain A, Brière J, Angelin-Duclos C, et al. Human herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma herpes virus) and malignant lymphoproliferations in France: a molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity based lymphomas. *Leukemia*.1997;11:266.
13. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, et al. Human herpesvirus-8 DNA sequences in human immunodeficiency virus-negative angioimmunoblastic lymphadenopathy and benign lymphadenopathy with giant germinalcenter hyperplasia and increased vascularity. *Blood*.1996; 87:3903.
14. Matsushima AY, Strauchen JA, Lee G, et al. Posttransplantation plasmacytic proliferations related to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Am J Surg Pathol*.1999;23:1393.
15. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865.
16. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1181.
17. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1276.
18. Kikuta H, Itakura O, Taneichi K, Kohno M. Tropism of human herpesvirus 8 for peripheral blood lymphocytes in patients with Castleman's disease. *Br J Haematol* 1997;99:790.
19. Gessain A, Sudaka A, Brière J, et al. Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpes virus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 1996; 87:414.
20. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*.2012;255:677.

21. Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIVseronegative Castleman's disease. *Am J Pathol.*1997;151:1517.
22. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer.*1999;85:706.
23. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, Nienhuis AW. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990; 86:592.
24. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis.*2013;56:833
25. Cannon JS, Nicholas J, Orenstein JM, et al. Heterogeneity of viral IL-6 expression in HHV-8-associated diseases. *J Infect Dis* 1999; 180:824.
26. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.*1998;128:657.
27. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci.*2000;320:292.
28. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol.*1985;3:1202.
29. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases. *Cancer.*1985;56:2446.
30. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS.*1996;10:61.
31. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol.*1985;16:162.
32. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol.*2011;29:2481.
33. Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.*2010;116:4415
34. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.*2007;147:836.
35. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.*2011;118:3499
36. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330:602.
37. Foussat A, Fior R, Girard T, et al. Involvement of human interleukin-6 in systemic manifestations of human herpesvirus type 8-associated multicentric Castleman's disease. *AIDS* 1999; 13:150.
38. 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; 28:3701.

39. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized antiinterleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95:56.
40. Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ, et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol* 1986; 4:213.
41. Advani R, Warnke R, Rosenberg S. Treatment of multicentric Castleman's disease complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stemcell support. *Ann Oncol* 1999; 10:1207.
42. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79:206.

CASE REPORT

One sided axillary lymphadenopathy as the only manifestation of single-center Castleman disease

N. Kanellias¹, D. Katsourakis¹, A. Angelidi¹, G. Kranidiotis¹, G. Agiomamitis², D. Myoteri³, K. Manoloudaki³, A. Melidonis¹

¹First Department of Internal Medicine, ²Second Department of Surgery, and ³Department of Pathology "Tzaneion" General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Castleman's disease is characterized by lymphadenopathy, with or without systematic symptoms. It comprises of two distinct types, monocentric type which is a benign lymphoproliferative disease, and multicentric type, which is associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. A 36 year old man was attended due to palpation of a sizable, painless mass in the right axilla. He had a previous history of intravenous drug addiction. His medical history, also revealed repeated scratches from his cat. Moreover, his clinical examination revealed the presence of a swollen lymph node group in the right axilla and multiple lacerations in the upper extremities. No other palpable lymph node groups were detected. The serological tests for HIV and Bartonella were negative. A resection of the lymphatic block was performed and the biopsy culture was negative. However, biopsy revealed monocentric Castleman disease, hyaline - vascular type, which is a rare manifestation of the disease since it usually presents as mediastinal, hilar or intraabdominal lymphadenopathy, and rarely as a single peripheral. The resection of the lymphatic block was sufficient to cure the patient. The monocentric Castleman disease is a rare but possible cause of peripheral lymphadenopathy.

Keywords: Castleman's disease, axillary lymphadenopathy.

Citation:

N. Kanellias, D. Katsourakis, A. Angelidi, G. Kranidiotis, G. Agiomamitis, D. Myoteri, K. Manoloudaki, A. Melidonis. Study of Stroke in Greece and Germany. *Scientific Chronicles* 2013;18(4): 252-260