

Νόσος Castleman's του μεσοθωρακίου: Σύντομη ανασκόπηση

Νικόλαος Μπαλταγιάννης¹, Ανδρέας Λαγουδέλλης¹, Χρήστος Ντούβλης¹, Αφροδίτη Παυλάκου²

¹Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, ²Αναισθησιολογικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Castleman's είναι καλοήθης πολλαπλασιασμός της λεμφοκυτταρικής σειράς ο οποίος οδηγεί σε υπερβολική διόγκωση των λεμφαδένων. Η αιτιολογία της νόσου Castleman's είναι άγνωστη αλλά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα μιας καταιγίδας κυτταροκινών που κυρίως περιλαμβάνει την ιντερλευκίνη-6. Η νόσος του Castleman's μπορεί να εμφανισθεί παντού στο λεμφικό σύστημα. Ωστόσο εντοπίζεται και αναπτύσσεται κυρίως στη θωρακική κοιλότητα. Σε αυτό το σύντομο άρθρο ανασκοπούμε τη κλινική και την ιστολογική εικόνα της νόσου και τις σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις ευρετηρίου: Νόσος Castleman's, μεσοθωράκιο

Παραπομπή

Ν. Μπαλταγιάννης, Α. Λαγουδέλλης, Χ. Ντούβλης, Α. Παυλάκου. Νόσος Castleman's του μεσοθωρακίου: Σύντομη ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(3): 416-423

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εξήντα πέντε (1954) χρόνια πριν, ο Δρ Castleman [*Benjamin Castleman (1906-1982)*] ένας παθολογοανατόμος στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, περιέγραψε για πρώτη φορά μια σπάνια λεμφοϊπερπλαστική διαταραχή που φέρει τώρα το όνομά του. [1]

Η νόσος Castleman's είναι καλοήθης πολλαπλασιασμός της λεμφοκυτταρικής σειράς ο οποίος οδηγεί σε υπερβολική διόγκωση των λεμφαδένων. [2]

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η αιτιολογία της νόσου Castleman's είναι άγνωστη αλλά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα μιας καταιγίδας κυτταροκινών που κυρίως περιλαμβάνει την ιντερλευκίνη-6.

Η αιτία της απρόσμενης και ανεξέλεγκτης παραγωγής κυτταροκινών μπορεί να είναι ιογενής, φλεγμονώδης, αυτοάνοση ή νεοπλασματική. [3]

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Πρόκειται για σπάνια νόσο. Η εκτιμώμενη επίπτωση της νόσου Castleman's στην

Ελλάδα είναι περίπου 130-140 περιπτώσεις /ετησίως.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Η νόσος του Castleman's μπορεί να εμφανισθεί παντού στο λεμφικό σύστημα. Ωστόσο εντοπίζεται και αναπτύσσεται κυρίως στη θωρακική κοιλότητα (70%).

Σποραδικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και στη περιτοναϊκή και οπισθοπεριτοναϊκή κοιλότητα, τη πύελο, τους σκελετικούς μύες, τον εγκέφαλο και τον τράχηλο. [4,5]

Σπανιώτατα παρουσιάζεται και σε εξωλεμφαδενικές θέσεις όπως οι πνεύμονες, οι παρωτίδες και το πάγκρεας. [6]

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

Η νόσος Castleman's έχει δύο κλινικούς υπότυπους:

- τον μονοκεντρικό ή εντοπισμένο (unicentric -localized) και τον
- πολυκεντρικό τύπο (multicentric). [7]

Ο **μονοκεντρικός** αναπτύσσεται σε μία μόνον αλυσίδα περιοχικών λεμφαδένων, συνήθως του μεσοθωρακίου και είναι συχνότερος (80-90%). [8]

Η **πολυκεντρική** νόσος Castleman's αφορά πολλές περιοχές διογκωμένων λεμφαδένων. Ο πολυκεντρικός τύπος προσβάλλει συνήθως ηλικιωμένους και είναι σπάνιος (10-20%). Χαρακτηρίζεται από γενικευμένα συμπτώματα και δυσλειτουργία των οργάνων. [9]

Η πολυκεντρική μορφή είναι συμπτωματική και παρουσιάζει κυρίως γενικευμένα συμπτώματα και αντικειμενικά και εργαστηριακά ευρήματα όπως: αναιμία, νυχτερινούς πυρετούς, απώλεια βάρους, κόπωση, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, υποαλβουμιναιμία, θρομβοκυτοπενία, αυξημένη ΤΚΕ, αυξημένη CRP, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, περιφερικό οίδημα, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, πολυνευροπάθεια. [10]

Η κλινική μορφή, δηλαδή ο κλινικός υπότυπος, συχνά υπαγορεύει και τη πρόγνωση και τη θεραπεία.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος του Castleman's ταξινομείται με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά σε τέσσερις τύπους:

1. Υαλοειδής αγγειακός τύπος (75-90%)

Ο Υαλοειδής αγγειακός τύπος χαρακτηρίζεται από θυλάκια που περιβάλλονται από διευρυμένη ζώνη μανδύα, με υαλοειδές βλαστικό κέντρο και αυξημένη αγγειοβρίθεια. [11]

2. Πλασματοκυτταρικός τύπος (10-25%)

Ο Πλασματοκυτταρικός τύπος χαρακτηρίζεται από υπερπλαστικό βλαστικό κέντρο και ενδοθυλακικά πλασματοκύτταρα.

3. Μικτός τύπος (1-4%)

Ο μικτός τύπος, ο οποίος απαντάται στη πολυκεντρική νόσο, χαρακτηρίζεται από

διάχυτο πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων στην ενδοθυλακική περιοχή με ηωσινοφιλικές αποθέσεις ινώδους και ανοσοποιητικά σύμπλοκα και διατεταμένους κόλπους. Αλλοιώσεις υαλοειδούς αγγειακού τύπου απουσιάζουν πλήρως.

4. Ανοσοβλαστικός τύπος

Ο πλασμοβλαστικός-ανοσοβλαστικός τύπος χαρακτηρίζεται από μεγάλους ανοσοβλάστες στη ζώνη του μανδύα. [12]

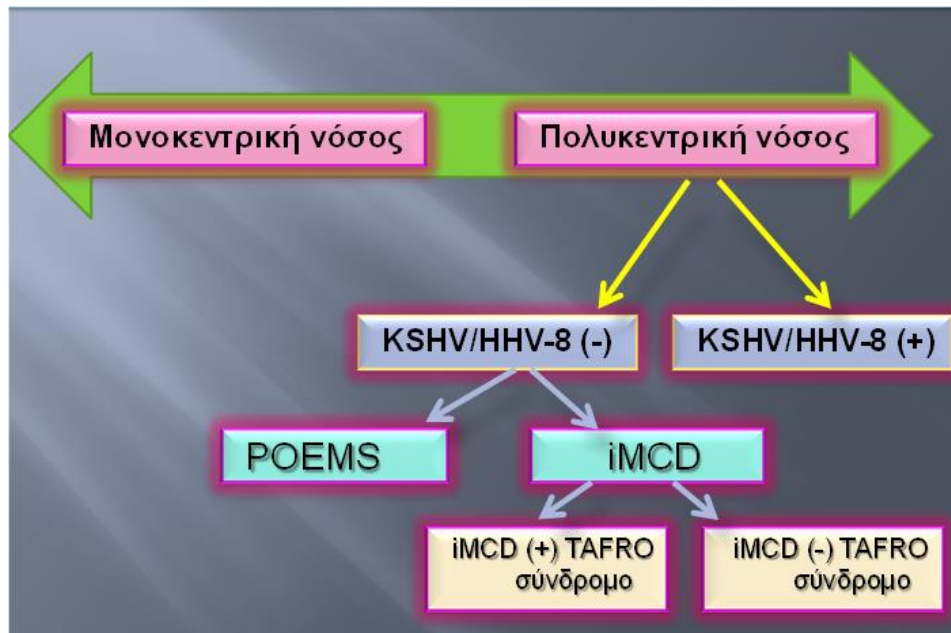
ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ CASTLEMAN'S

Η πολυκεντρική νόσος Castleman's διαίρεται περαιτέρω σε αυτή τη μορφή που συνδέεται με τον ανθρώπινο ιό του έρπητος [Human Herpes Virus-8 (HHV-8)], η οποία προσβάλλει ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς και στη μορφή που δεν σχετίζονται με τον ιό και καλείται ιδιοπαθής

πολυκεντρική νόσος Castleman's [idiopathic MCD (iMCD)]. [13] Ορισμένοι ασθενείς με τη μορφή που δεν σχετίζονται με τον ιό του έρπητος, δηλαδή είναι (HHV-8)(-), μπορεί να παρουσιάσουν σύνδρομο POEMS.

Το **σύνδρομο POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes)** χαρακτηρίζεται από πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρinoπάθεια, παραγωγή Μ πρωτεΐνης και δερματικές βλάβες. [14]

Η ιδιοπαθής πολυκεντρική νόσος Castleman's υποδιαιρείται στους ασθενείς με TAFRO σύνδρομο (T-thrombocytopenia, Anasarca, F-fevers, R-reticulin myelofibrosis, O-organomegaly), δηλ. θρομβοκυττοπενία, οίδημα ανά σάρκα, πυρετό, μυελοϊνώση, οργανομεγαλία και φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης και στους ασθενείς που δεν έχουν το σύνδρομο TAFRO. [15, 16] (Πίνακας 1).

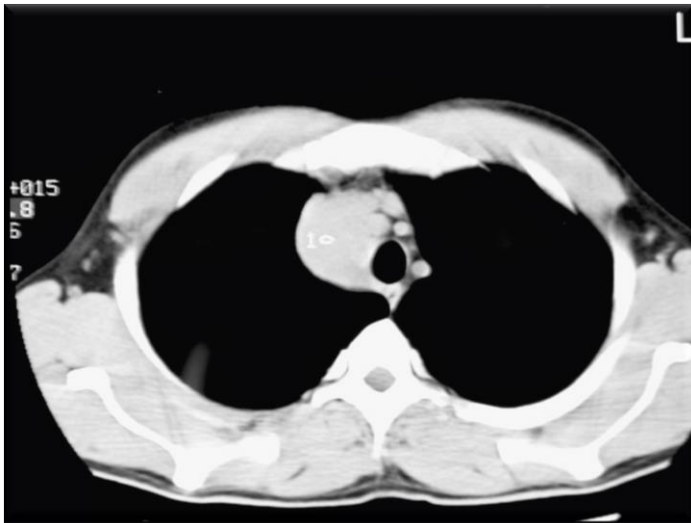


Πίνακας 1. Νόσος Castleman's-Ταξινόμηση.

ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η μονοκεντρική μορφή της νόσου Castleman's προσβάλλει κυρίως ασθενείς 30-40 ετών και συνήθως δεν συνοδεύεται από γενικευμένα συμπτώματα. Τα συμπτώματα συνήθως οφείλονται σε άσκηση πίεσης των διογκωμένων λεμφαδένων επί γειτονικών δομών και συνίστανται σε άλγος, δύσπνοια, βήχα, δυσφωνία, δυσφαγία, απώλεια βάρους και ισχαιμικές εκδηλώσεις λόγω συμπίεσης των μεγάλων αγγείων. [17]

Στη διάγνωση βοηθούν η Rö θώρακος, η CT, η MRI και η PET-CT (Εικόνες 1 και 2).



Εικόνα 1. CT θώρακος, νόσος Castleman's του μεσοθωρακίου.

Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η σαρκοείδωση, τα σαρκώματα, η σιλίκωση, οι μεσεγχυματικοί όγκοι, η αμυλοείδωση, τα λεμφώματα, η βηρυλλίωση, οι νευρο-ενδοκρινείς όγκοι, η TBC και οι μεταστάσεις.

Όσον αφορά στην ιστολογική διάγνωση της νόσου η προεγχειρητική βιοψία

αμφισβητείται. Οι περισσότεροι χειρουργοί επί απεικονιστικώς εξαιρεσίμης νόσου δεν την προτιμούν.

Η διεγχειρητική βιοψία είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς με μονοκεντρική νόσο διότι η άμεση διάγνωση της ταχείας βιοψίας αποτρέπει μια μη απαραίτητη εκτομή γειτονικών οργάνων που ενδεχομένως να συμφύονται στερρώς με τη καλοήγη νόσο.

Η θεραπεία εκλογής της μονοκεντρικής - εντοπισμένης νόσου είναι η πλήρης εξαίρεση αυτής. Η ριζική εκτομή (R0) πιθανώς διασφαλίζει 5-ετή επιβίωση 100%. Υφολική ή μερική εκτομή προδιαθέτουν σε υποτροπή. [18]

Εάν ο όγκος έχει εκτεταμένη νεοαγγείωση αναπτύσσονται στερρές συμφύσεις με τους γύρω ιστούς και τότε η πλήρης αφαίρεση μπορεί να συνοδεύεται από αξιόλογη περιεγχειρητική αιμορραγία.



Εικόνα 2. Το χειρουργικό παρασκεύασμα μετά την αφαίρεση της νόσου Castleman's του μεσοθωρακίου, επί υγιούς.

Όταν η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου ενέχει αυξημένο κίνδυνο η ακτινοθεραπεία συνιστά αξιόμαχη θεραπεία με 50% υποστρόφη της νόσου.

Επί αρχικώς ανεγχείρητης νόσου η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (Neoadjuvant) με Rituximab μειώνει τη διηθητικότητα στους ζωτικούς περίξ ιστούς και αυξάνει τη πιθανότητα μιάς οριστικής R0 εκτομής. [19]

Ένας αξιόλογος αλγόριθμος αντιμετώπισης της νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στα φάρμακα που χρησιμοποιούμε για την πολυκεντρική νόσο παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Η νόσος Castleman's είναι μία σπάνια, ατελώς περιγραφείσα και πλημμελώς κατανοηθείσα εισέτι νόσος.

Το παγκόσμιο δίκτυο συνεργασίας για τη νόσο, Castleman Disease Collaborative Network (CDCN), το οποίο συνιδρύθηκε από τους Dr. David Fajgenbaum και Dr. Frits van Rhee το 2012 στην ιατρική σχολή του πανεπιστημίου του Αρκάνσας, εργάζεται αόκνως για τη καλύτερη ταυτοποίηση, κατανόηση και αντιμετώπιση της νόσου. [20]



Πίνακας 2. Η αντιμετώπιση της νόσου Castleman's.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956 Jul-Aug;9(4):822-30.
2. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med*. 1954 Sep 2;251(10):396-400.
3. van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010 Jul;8(7):486-98.
4. Zhou LP, Zhang B, Peng WJ, Yang WT, Guan YB, Zhou KR. Imaging findings of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *Abdom Imaging*. 2008 Jul-Aug;33(4):482-8.
5. Jiang L, Zhao LY, Liu Y, Zhao YF. Castleman's disease of the neck: report of 4 cases with unusual presentations. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Apr;69(4):1094-9.
6. Iaconetta G, Friscia M, Dell'Aversana Orabona G, de Biasi S, Romano A, Piombino P, *et.al*. Castleman's disease mimicking a parotid gland tumor: report of a case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(8):1241-6.
7. Newlon JL, Couch M, Brennan J. Castleman's disease: three case reports and a review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2007 Jul;86(7):414-8.
8. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*. 2011;16(9):1316-24.
9. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, Menke DM, Weisenburger DD, Ristow K, Dogan A, Habermann TM. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012 Nov;87(11):997-1002.
10. van Rhee F, Munshi NC. Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):xiii-xiv.
11. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*. 1988 Nov;5(4):346-64.
12. Lu ZH and Wu M: Localized Castleman disease of plasma cell type in the abdomen. *Chin Med J (Engl)* 124,2011: 2789 2791.
13. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, *et al*. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(2):206-216
14. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Aug;92(8):814-829.
15. Igawa T, Sato Y. TAFRO Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):107-118.
16. Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman Disease Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):11-21.

17. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014 Oct;21(4):266-78.
 18. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):677-84.
 19. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, Rupard E, Roach M. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1239-41.
 20. CDCN (Castleman Disease Collaborative Network) 2019-2020. Community Update, pages:1-20.
-

Castelman's disease of the mediastinum: A brief review

Nikolaos Baltayiannis¹, Andreas Lagoudellis¹, Christos Douvli¹, Afroditi Pavlakou²

¹ Department of Thoracic Surgery and ² Department of Anesthesiology, "Metaxa" Cancer Hospital, Piraeus, Greece.

ABSTRACT

Castleman's disease is a benign proliferation of the lymphocyte lineage that leads to excessive swelling of the lymph nodes. The etiology of Castleman's disease is unknown but the symptoms are the result of a storm of cytokines that mainly include interleukin-6. Castleman's disease can occur anywhere in the lymphatic system. However, it is located and develops mainly in the thoracic cavity. In this short article we review the clinical and histological picture of the disease and modern treatment options.

Keywords: Castleman's disease, mediastinum

Citation

N. Baltayiannis, A. Lagoudellis, C. Douvli, A. Pavlakou. Castleman's disease of the mediastinum: A brief review. *Scientific Chronicles* 2020; 25(3): 416-423