



F. Cammisuli*, V. Catania, A. Santuccio,
S. Pennisi

U. O. di Chirurgia dell'Apparato Digerente dell'Università -
Azienda Policlinico di Catania
*Cattedra di Chirurgia Oncologica dell'Università di Catania

Introduzione

La malattia di Castleman è una rara iperplasia linfonodale, descritta la prima volta nel 1954 da Beniamino Castleman.

La patogenesi non è ancora ben definita, ma recenti studi hanno evidenziato un'iperplasia dei B linfociti, che si ipotizza dovuta ad una reazione del sistema plasmalinfocitario ad antigeni d'origine virale.

La diagnosi può risultare difficile perché spesso, soprattutto all'esordio, il corteo sintomatologico è del tutto o quasi assente, con eccezione per la rara forma *plasmacellulare a sedi multiple*.

Caso clinico

Nel mese di Maggio 1999 veniva ricoverata, presso l'U. O. di Chirurgia dell'Apparato Digerente dell'Azienda Policlinico dell'Università degli studi di Catania una paziente, A.A., di anni 21.

L'ammalata giungeva alla nostra osservazione con una storia della durata di quattro anni caratterizzata da algie pelviche ed amenorrea.

Per tale motivo la paziente, tre anni or sono, presso un altro presidio ospedaliero fu sottoposta ad asporatazione di cisti endometriosa dell'ovaio sinistro per via laparoscopica.

Abstract

CASTLEMAN'S DISEASE: A CASE REPORT

Castleman's disease (CD) was described from Benjamin Castleman in 1954.

The disease today is enumerated among lymphoproliferative disorders and has unknown etiology, but a interleukin-6 (IL-6) dysregulation and a reaction to viral antigens (HHV8) especially in patients with immunodeficiency is suspected.

It is observed in adult and young people, in male or female with equal frequency; the appearance in childhood is extremely rare.

The disease shows various clinical and histological pictures, with a localized type (involvement of one lymph node group) described more frequently than the multicentric one. Histological examination distinguish a "hyaline-vascular type" that represents approximately the 91%, a "plasma cell type" that represents approximately the 9% has an aggressive clinical outcome, and the "mixed types".

Initial symptoms are nearly absent, but not for the plasma cell type.

We describe the clinical case of a female patient 21 years old. She reached our observation in May 1999, referring us for pelvic pains and amenorrhoea from four years.

During 1996 she underwent to a laparoscopy that diagnosed an endometrial cyst on left ovary. A year later a new retroperitoneal mass was discovered and a second laparoscopy was performed with a little partial excision of the tumor.

In our Institute the us and the TC showed a retroperitoneal mass of 4,5 cm of diameter, next to the uterus and the iliac left vessels. The patient underwent surgical laparotomic excision and histological examination showed hyaline vascular type of CD. Three years after surgery the patient is still free of any symptoms.

Key words: Lymphoid hyperplasia, Castleman's disease, abdominal mass.

Un anno dopo, ad un controllo, si evidenziava nella stessa sede la presenza di una neoformazione del diametro di circa 4,5 cm e la paziente era nuovamente sottoposta ad intervento laparoscopico che non consentiva la totale asportazione della massa.

Al momento del ricovero presso la nostra Unità Operativa, all'esame obiettivo, l'addome risultava trattabile sia alla palpazione superficiale che profonda; gli esami



Foto 1: Reperto operatorio.

ematocimici mostravano una modesta anemia ipocromica, un aumento della VES (I.K.= 33); restavano nella norma i rimanenti esami ivi compresi i markers CEA, alfa fetoproteina, CA125 e beta HCG.

L'esame ecografico della pelvi rilevava, a sinistra del corpo uterino, la presenza di una formazione tondeggianta delle dimensioni di 4,6x3,5 cm a contorni ben definiti e regolari, ipoecogena, nel cui interno si evidenziavano fini ecoriflessioni.

L'esame radiografico del torace non mostrava nulla di rilevante.

La TAC addome confermava la presenza della neof ormazione pelvica ed escludeva la esistenza di patologie concomitanti.

L'arteriografia rilevava la presenza di una massa, lateralmente all'utero, ben vascolarizzata.

La paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico e l'esplorazione della pelvi mostrava la presenza in sede retroperitoneale, a ridosso dei vasi iliaci di sinistra, di una neof ormazione di circa 4,5 cm di diametro, di colorito scuro e di consistenza parenchimatosa (Foto 1).

La diagnosi istopatologica, eseguita sul pezzo operatorio, era di iperplasia linfonodale angio-follicolare (malattia di Castleman), di tipo ialino-vascolare.

Il regolare decorso post operatorio consentiva la dimissione in quinta giornata.

Discussione

L'Iperplasia Linfonodale Angio Follicolare o malattia di Castleman (Castleman's Disease, CD), è una linfoadenopatia relativamente rara.

Si presenta con equal frequenza in entrambi i sessi, prediligendo soprattutto gli adolescenti e i giovani adulti (seconda-quarta decade d'età), eccezionale è la comparsa nella seconda infanzia⁽¹⁾. La malattia si presenta con diversi quadri clinici e varianti istologiche. La forma più frequente, "monostazionale", riguarda un solo linfonodo

o al massimo un piccolo gruppo di linfonodi di un'unica stazione linfonodale; in circa il 70% dei casi ha localizzazione intratoracica (mediastino anteriore, medio, posteriore, ilo polmonare, rara la sede timica.). La localizzazione extratoracica si può riscontrare sia in una stazione linfonodale superficiale (laterocervicale, sottomandibolare, nucale, ascellare, raramente inguinale) che profonda (pelvica, mesenterica, retroperitoneale); più rara l'individuazione nel contesto di un corpo muscolare (sternocleidomastoideo).

La più rara forma "polistazionale" si presenta con localizzazioni multiple in stazioni linfonodali superficiali e/o profonde, a volte anche con il coinvolgimento della milza. All'osservazione clinica macroscopica dopo exeresi chirurgica, la massa linfonodale, presenta solitamente dimensioni non cospicue, forma ovoidale, consistenza dura, superficie liscia o bernoccoluta (nel caso in cui vi sia la presenza di più linfonodi aggregati). Caratteristico è il ricco supporto vascolare della massa linfonodale e a tale ricca vascolarizzazione è dovuto il colorito brunastro della superficie capsulare, mentre la sezione di taglio ha colorito giallo pallido.

In base ai reperti microscopici possiamo distinguere due varianti istopatologiche⁽²⁾, alle quali possiamo aggiungere un terzo gruppo rappresentato dalle forme intermedie (o miste).

1) Forma *ialinovascolare*, rappresenta il 91% circa dei casi. Si presenta con capsula fibrosa infiltrata da linfociti e ricca in arterie di medio calibro, vene e vasi linfatici. Dalla capsula si dipartono sottili tralci fibrosi che si approfondano nel parenchima linfonodale. Queste alterazioni sovvertono quasi del tutto l'architettura follicolare e solo rari follicoli possono conservare la normale morfologia. Frequentemente si osservano noduli simil follicolari, con un orletto periferico costituito da piccoli linfociti disposti in fila a formare strati concentrici (a bulbo di cipolla) e con un'area centrale a scarsa cellularità con grandi cellule debolmente basofile aggregate. Nella zona paracorticale e midollare si nota infiltrazione di piccoli linfociti.

2) Forma *plasmacellulare*. I reperti di tale forma (9% circa) sono meno appariscenti di quella ialino-vascolare, nella maggior parte dei casi non esiste compartimentalizzazione cortico/midollare, e le aree interfollicolari sono largamente infiltrate da plasmacellule (da cui il nome) e immunoblasti. Linfociti e cellule centro-follicolari sono depleti. Tale forma, ricordiamo, è nella quasi totalità dei casi multistazionale, a differenza della forma sclero-ialina che può presentarsi sia in forma mono che pluristazionale.

3) Forme *intermedie* presentano caratteristiche di entrambe.

L'etiopatogenesi è tuttora sconosciuta, ma recenti studi indicano, come probabile causa, una reazione del sistema plasmolinfocitario ad un antigene verosimilmente virale; ciò determinerebbe una reazione iperplastica dei B linfociti. Tale ipotesi è supportata da studi d'immu-

no fluorescenza, che mostrano una predominante iperplasia policlonale delle IgG. Talora è descritta⁽³⁾ una popolazione clonale di plasma cellule o B linfociti nella CD. Studi combinati di citogenetica e immunoistochimica, avevano dimostrato l'alterazione del genoma delle B cellule a livello del locus per l'interleukina 6 (7p21-22), citochina da molti ritenuta causa dei sintomi nella CD^(4, 5) e importante fattore di crescita per la proliferazione plasmacellulare.

Ulteriori studi⁽³⁾ hanno mostrato la rarità, se non l'assenza di alterazioni citogenetiche nella CD, a differenza dei linfomi dove possiamo assistere per es. alla traslocazione t(7,14) (p22, q22).

Sembrirebbe in ogni modo confermata la responsabilità dell'IL-6 nella patogenesi della malattia.

La malattia di Castleman si associa frequentemente ad altre patologie, quali: Sarcoma di Kaposi; Linfomi⁽⁶⁾; Poliarterite⁽⁷⁾; Sindrome di P.O.E.M.S. (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, proteina M e -Skin alterazioni della pelle).

Recenti lavori^(8, 9, 10) ammettono, in particolare per la variante a cellule plasmacitarie (*plasma cell variant* PDC), l'etiopatogenesi del virus erpetico umano 8 (HHV8); i pazienti infetti da tale virus possono essere sovrainfettati dal virus per l'immunodeficienza-1⁽¹¹⁾.

Il virus HHV8, nei pazienti immunocompromessi, può produrre tumori⁽⁸⁾ come il sarcoma di Kaposi e il linfoma. L'etiologia virale spiegherebbe la frequente associazione della malattia di Castleman con queste neoplasie. Casi di CD HHV8 - possono mostrare altri retrovirus all'analisi ultrastrutturale delle cellule APC del follicolo linfatico.

La più probabile patogenesi della CD⁽³⁾ è quindi una proliferazione linfocitaria guidata dall'interleuchina 6, dovuta a infezioni retrovirali o ad altri stimoli antigenici. Solo raramente la CD è complicata da anomalie molecolari oncogene che possono portare allo sviluppo di linfoma o plasmacitoma.

Il quadro clinico è sintomatico o paucisintomatico nel 95% dei casi, soprattutto nelle forme monolocalizzate a subtipo istologico sclero-ialino.

La più frequente localizzazione mediastinica può essere caratterizzata da tosse stizzosa e astenia. Per tali caratteristiche, la malattia è scoperta occasionalmente, magari durante una radiografia routinaria.

Le masse addominali o pelviche possono raggiungere volumi tali da essere percepite con la palpazione e possono essere facilmente documentate con sonografia, con esame TAC e con arteriografia, che documenta una ricca vascolarizzazione. La massa linfonodale presenta, nelle sedi addomino-pelviche, dimensioni maggiori rispetto alle sedi superficiali e intratoraciche e può contrarre (a differenza che nelle altre sedi), aderenze con le strutture limitrofe o appare ben circoscritta con netti piani di clivaggio. Nel tipo istologico plasmacellulare monostazionale, e in tutte le forme multistazionali, oltre ai rilevanti obiettivi delle localizzazioni linfonodali e agli eventuali

"effetti massa", sono associati sintomi sistemici di compromissione generale quali febbre, sudorazione, splenomegalia⁽¹²⁾ rash cutanei, eritemi maculopapulosi, neuropatia degli arti inferiori.

I parametri di laboratorio sono solitamente caratterizzati da: VES elevata, anemia normo-ipo Cromica, leucocitosi neutrofila, piastrinosi, positività della proteina C reattiva, iperplasia plasmacellulare midollare, iposideremia, crioagglutinine in elevato titolo, aumento della fosfatasi alcalina, riduzione dell'attività dei fattori V, VIII, X.

La diagnostica è basata sull'esame clinico e su esami strumentali, che occasionalmente rilevano la malattia, dato il modesto corredo sintomatologico e l'aspecificità dei reperti. Tra gli esami strumentali citiamo l'ecotomografia, l'esame TAC, la risonanza magnetica e l'arteriografia. Chiaramente l'esame diagnostico selettivo è l'esame istopatologico su biopsia, o sulla neoformazione che, oltre a fornirci la diagnosi di certezza, ci indica l'istotipo della malattia.

L'obiettivo terapeutico è, in prima istanza, la rimozione della massa. La programmazione terapeutica è correlata alla diffusione della patologia e all'istotipo.

L'intervento exeretico quando effettuabile⁽¹³⁾, rappresenta lo standard.

Alcuni autori tuttavia hanno documentato un risposta favorevole della malattia (sia uni che multicentrica) al trattamento radioterapico. Questi studi dimostrano come la radioterapia può portare a regressione della malattia in caso di diffusione unicentrica (dimostrandosi una valida alternativa all'intervento exeretico in casi selezionati)⁽¹⁴⁾.

Nei casi di malattia multicentrica⁽¹⁵⁾, la chemioterapia (ciclofosfamide, vincristina, prednisone nella prima linea, melphalan nella seconda linea) determina una diminuzione dell'aggressività della patologia. Ulteriori nuovi trattamenti efficaci nella forma multicentrica, includono l'immunizzazione anti-interleuchina 6 (tramite anticorpi), acido retinoico, ciclosporine.

In pazienti immunocompromessi HHV8+⁽¹⁰⁾ è indicato l'uso di farmaci antivirali specifici.

L'interferone alfa, in virtù delle sue proprietà anti IL-6 e antivirali, è stato inserito in trial terapeutici per malattia di Castleman multicentrica⁽¹⁶⁾.

Conclusioni

La Malattia di Castleman è caratterizzata da un quadro clinico non specifico; i mezzi diagnostici ci danno sicuramente delle informazioni, ma generiche.

Solo l'esame istologico ci dà la certezza diagnostica. Il trattamento di elezione rimane quello chirurgico con l'asportazione totale della massa.

Nell'ambito della prevenzione, è auspicabile che con un'ulteriore sviluppo della ricerca, si possa giungere alla diagnosi della malattia nella fase preclinica paucisintomatica.

Riassunto

La malattia di Castleman (*Castleman's disease* CD), detta iperplasia linfoide angiofollicolare, è un gruppo eterogeneo di disordini linfoproliferativi a etiopatogenesi sconosciuta, anche se si sospettano disregolazioni dell'interleukina 6 (IL-6) e associazioni con l'herpes virus 8 (HHV8) specialmente nei pazienti immunocompromessi. Tre le varianti istologiche (Ialina-vascolare, plasmacellulare e mista) e due le presentazioni cliniche (localizzata e multicentrica).

Gli AA descrivono il caso di una giovane donna di 21 anni, già sottoposta a laparoscopia per una massa endometriosa. Ripresentandosi una sintomatologia, la paziente è stata sottoposta prima ad una seconda laparoscopia, poi ad intervento chirurgico laparotomico con asportazione di una massa retroperitoneale, dal diametro di 4,5 cm, che all'esame istologico è risultata una CD di tipo ialino-vascolare. A tre anni dall'intervento la paziente è libera da malattia.

Parole chiave: Iperplasia linfoide, malattia di Castleman, massa addominale.

Bibliografia

- 1)Gidvani V.K., Tyree M.M., Bhowmick S.K.: *Castleman's disease: atypical manifestation in a 11-year-old girl*. South Med J, 94(2):250-3, 2001, Feb.
- 2)Maslovsky I., Uriev L., Lugassy G.: *The heterogeneity of Castleman's disease: report of five cases and review of the literature*. Am J Med Sci, 320(4):292-5, 2000, Oct
- 3)Menke D.M., Gordon W.D.: *Lack of cytogenetic abnormalities in Castleman's disease*. South Med J, 94(5):472-474, 2001.
- 4)Kallen K.J.: *The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases*. Biochim Biophys Acta, 11; 1592(3):323-43, 2002, Nov.
- 5)Matsumura N., Shiiki H., Saito N., Uramoto H., Hanatani M., Nonaka H., Nakamura S.: *Interleukin-6-producing thymic squamous cell carcinoma associated with Castleman's disease and nephrotic syndrome*. Intern Med, 41(10):871-4, 2002 Oct.
- 6)Sukpanichnant S., Sivayathorn A., Visudhiphan S., Ngowthammas W.: *Multicentric Castleman's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and Kaposi's sarcoma: a rare simultaneous occurrence*. Asian Pac J Allergy Immunol, 20(2):127-33, 2002, Jun.
- 7)Carpentier-Planchon V. et al.: *A unique case of destructive polyarthritides associated with multicentric Castleman's disease*. Ann Med Interne 152(2):139-44, Paris, 2001, Mar.
- 8)Boulanger E., Briere J., Gaulard P., Droz D., Oksenhendler E.: *HHV8-related non-Hodgkin's lymphoma of the spermatic cord in a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease*. Am J Hematol, 72(1):70-71, 2003, Jan.
- 9)Amin H.M., Medeiros L.J., Manning J.T., Jones D.: *Dissolution of the Lymphoid Follicle Is a Feature of the HHV8+ Variant of Plasma Cell Castleman's Disease*. Am J Surg Pathol 27(1):91-100, 2003, Jan.
- 10)Gandhi M., Greenblatt R.M.: *Human herpesvirus 8, Kaposi's sarcoma, and associated conditions*. Clin Lab Med, 22(4):883-910, 2002 Dec.
- 11)Briz M. et al.: *Detection of human herpesvirus 8 in patients with Kaposi's sarcoma or Castleman disease associated with AIDS*. Med Clin (Barc), 16; 110(17):662-4, 1998, May.
- 12)Kim T.J. et al.: *Castleman disease of the abdomen: imaging spectrum and clinicopathologic correlations*. J Comput Assist Tomogr, 25(2):207-14, 2001, Mar-Apr.
- 13)Bowne W.B. et al.: *The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and review of the literature*. Cancer, 85(3):706-17, 1999, Feb 1.
- 14)Chronowski G.M. et al.: *Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy*. Cancer, 92(3):670-6, 2001.
- 15)Herrada J., Cabanillas F., Rice L., Manning J., Pugh W.: *The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease*. Ann Intern med, 128(8):657-62, 1998, Apr 15.
- 16)Maloisel. F., et al.: *Is there a place for interferon-alpha in the treatment strategy of multicentric Castleman's disease*. Rev Med interne, 21(5):435-8, 2000 May.

Autore corrispondente:

Prof. Vito CATANIA
via D'Annunzio, 125
95127 CATANIA
Tel.: 338/7600738