

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Settembre 2012

numero 7

CASO CONTRIBUTIVO

Malattia di Castleman: chi è costei?

Giulia Paloni¹, Chiara Zanchi¹, Jurgen Schlee², Giulio Zanazzo³, Federico Marchetti¹, Alessandro Ventura¹

¹Clinica Pediatrica, ²SC Chirurgia Pediatrica, ³SC Oncoematologia Pediatrica, Istituto per la Salute Materno Infantile, IRCCS pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

Indirizzo per corrispondenza: giulia.paloni@gmail.com

Castleman's disease

Key words: Castleman's disease, Retroperitoneal mass, Recurrent fever, Case report, Child

Abstract

Castleman's disease (CD) is a rare, localized or generalized, lymphoproliferative disorder with a frequent mediastinal location, but possible in any lymph node or extra nodal site. It usually appears in young adults whilst it rarely occurs in childhood. There are only about 100 paediatric cases published. The aim of the present paper is to describe a case of retroperitoneal unicentric Castleman's disease with atypical localization and clinical presentation characterized by recurrent febrile episodes of unknown origin.

RIASSUNTO

La **malattia di Castleman (MC)** è una patologia molto rara definita come un'iperplasia linfatica angiofollicolare. La prevalenza esatta non è nota, colpisce di più la seconda-terza decade di vita ed è invece molto più rara in età pediatrica. Ne esistono due forme: la forma localizzata o unicentrica con una localizzazione preferenziale al mediastino o, meno frequentemente, al torace o all'addome; e la forma multicentrica nella quale la linfadenopatia è generalizzata, che è di fatto considerata come un disordine linfoproliferativo. Presentiamo un caso di malattia di Castleman isolata in una bambina di 8 anni con una presentazione clinica atipica e una localizzazione non frequente.

CASO CLINICO

G. è una bambina di 9 anni, con anamnesi remota muta, che giunge alla nostra osservazione per episodi di febbre ricorrente e di lunga durata. Gli episodi, quattro negli ultimi otto mesi, avevano tutti caratteristiche molto simili: febbre della durata di circa 15 giorni, prevalentemente serotina, puntate febbrili con brivido scuotente, sfiebrimento spontaneo indipendente dalla terapia antibiotica. A volte venivano riferiti

saltuari dolori addominali, ma nessun altro sintomo associato: non mialgie, né artralgie, in una sola occasione era stato notato un rash fugace. Benessere completo tra gli episodi.

Gli esami ematici, eseguiti in acuzie, mostravano rialzo degli indici di flogosi (VES 70 mm/h, PCR 5 mg/dl) con conta e formula leucocitaria nella norma (Hb 11.3 g/dl, GB 9060/ul con Neutrofili 66% e Linfociti 26.2%, PLT 236000/ul). Gli altri accertamenti eseguiti risultavano tutti nella norma: emoculture, coproculture, sierologie per i più comuni agenti infettivi, virali e batterici (IgG positive per EBV, come da infezione pregressa), Mantoux negativa, radiografia del torace, ecografia addominale ed ecocardiografia nella norma, autoimmunità negativa (ANA, anti-DNA, ANCA). Nella norma le sottopopolazioni linfocitarie.

Alla luce del quadro clinico la prima ipotesi fatta all'esordio, sostenuta peraltro dalla storia, dalla presenza di una moderata anemia e dalla negatività delle indagini già eseguite in altra sede, è stata quella di una febbre immunologica sul modello della artrite idiopatica giovanile sistemica (puntate serali, febbre con brivido e in una occasione rash eritematoso fugace). Per escludere comunque una malignità (linfoma, neuroblastoma), abbiamo eseguito un prelievo per marker tumorali (CEA, CA-19-9, alfa-fetoproteina, gonadotropina corionica) che sono risultati nella norma, una raccolta urinaria per acido omovanilico e vanilmandelico anch'essa risultata nella norma ed un aspirato midollare, negativo per cellule blastiche.

Valorizzando il dato anamnestico dei dolori addominali con febbre, seppur alla luce di una ecografia addome negativa, nel sospetto di una possibile raccolta ascessuale profonda abbiamo eseguito la TAC dell'addome con evidenza di una formazione ovoidale localizzata tra la vena cava superiore e la terza porzione duodenale a margine netti, con aspetto non colliquo, e la presenza di altre piccole formazioni ovoidali, reattive di diametro di circa 2 cm di diametro (*Figura 1 e Figura 2*).

Nell'ipotesi di una neoformazione maligna abbiamo deciso di eseguire un esame biotico della massa. L'esame istologico della lesione e la caratterizzazione immunoistochimica hanno documentato "una regolare distribuzione di linfociti B CD20+ e T CD3+ nelle rispettive aree di pertinenza, il CD21 evidenzia iperplasia delle cellule follicolari detritiche" in un quadro compatibile con una iperplasia linfoide angiofollicolare (Malattia di Castleman), forma isolata, variante ialino vascolare con ampi focolai di sclerosi.

Figura 1 e Figura 2. Formazione ovoidale solida a maggior diametro cranio-caudale di circa 4x3x2 cm tra vena cava superiore e terza porzione duodenale a margini netti, di aspetto non colliquo con presenza di altre formazioni ovoidali più piccole, reattive il maggiore di 2 cm di diametro.

DISCUSSIONE

La malattia di Castleman (MC), o **iperplasia linfoide angiofollicolare**, descritta da Castleman nel 1956¹, rientra nel gruppo dei disordini linfoproliferativi e attualmente è classificata in due sottotipi: una forma localizzata, limitata a un solo linfonodo, e una forma multicentrica, che colpisce più linfonodi². La prevalenza della MC non è nota, ma è calcolata in meno di 1 caso/100.000³. Sebbene sia molto più frequente nell'età adulta, diverse sono le segnalazioni anche in età pediatrica.

La forma localizzata è la più frequente, soprattutto nella localizzazione mediastinica, 70% dei casi^{4,5} ed è asintomatica nel 50% dei casi. Può causare dolori al torace o all'addome, quando la massa dei linfonodi è voluminosa (6 cm di diametro in media, con un range di 1-12 cm). Nel 30% dei casi si osservano sintomi generali (astenia 20%, febbre 20%, dimagrimento 11%). Non ci sono segnalazioni riguardo episodi febbrili ricorrenti come nel nostro caso.

Le forme multicentriche invece sono sempre sintomatiche e si presentano con una sintomatologia di solito importante caratterizzata da astenia, anoressia, febbre, poliadenopatia periferica, epatomegalia e/o splenomegalia⁶.

Ci sono tre sottotipi istologici principali: ialina-vascolare CD (CD-HV), la più frequente (90%) e la plasmacellulare CD (PC-CD), più rara (9%) e una variante intermedia associata a HHV8 e HIV. La maggior parte delle forme localizzate sono del tipo ialino-vascolari, al contrario le forme disseminate sono soprattutto della variante plasmacellulare e sono associate ad una prognosi peggiore^{2,4}.

L'eziopatogenesi della MC è tutt'ora sconosciuta, diversi studi indicano, come probabile causa, una reazione del sistema plasma linfocitario ad un antigene verosimilmente virale che determinerebbe una reazione iperplastica dei linfociti B e un'iperproduzione dell'IL6⁷.

Recenti lavori confermano, in particolare per la variante plasmacellulare, un ruolo del virus HHV8, responsabile del sarcoma di Kaposi. L'HHV8 si osserva nel 60-100% dei pazienti colpiti da MC associata all'HIV, ma anche nel 20-40% dei pazienti HIV-negativi^{8,9}. L'HHV8 si localizza negli immunoblasti e nei linfociti B CD20+ ed induce la produzione di un omologo virale dell'interleuchina-6 (vIL6), che facilita la comparsa dei linfomi B. Nei bambini sono descritti casi di MC con immunodeficienza primitiva. E' stata descritta anche una associazione della MC con l'infezione da virus Epstein Barr.

Dato che le recidive, nel caso di forme monolocalizzate, sono inusuali, il gold standard terapeutico è rappresentato dalla resezione chirurgica completa che, come nel nostro caso, esita in una completa guarigione, senza necessità di ulteriori controlli^{10,11}.

Le forme multicentriche sono di fatto disordini linfoproliferativi ad interessamento sistemico, con prognosi incerta e richiedono a volte una terapia sistemica molto aggressiva, non adeguatamente standardizzata in letteratura. Alcune esperienze riportano l'efficacia della sola terapia steroidea sistemica.

Soprattutto in età pediatrica il regime terapeutico più seguito è quello chemioterapico utilizzato nel linfoma di Hodgkin (CHOP: ciclofosamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), che ha portato a lunghi periodi di remissione della malattia, ma le ricadute sono frequenti e la prognosi resta comunque poco favorevole¹¹. In questi casi non esiste un approccio terapeutico standardizzato ma ci sono diverse segnalazioni riguardo l'efficacia di anticorpi monoclonali, in particolare il rituximab - anticorpo monoclonale anti-CD20-, il tocilizumab e il siltuximab- anticorpi contro il recettore dell'IL 6- e l'anakinra inibitore dell'IL1¹²⁻¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
- 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;29:670-83.
- Dégot T, Métivier AC, Casnedi S, Chenard MP, Kessler R. Thoracic manifestations of Castleman's disease. *Rev Pneumol Clin* 2009;65:101-7.
- Papaziogas B, Chatzimavroudis G, Koutelidakis I et al. A rare form of isolated mesenteric Castleman's disease presenting as an abdominal mass (isolated mesenteric Castleman's disease). *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:171-4.
- McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 1998;209:221-8.
- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-62.
- 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;86:592-9.
- 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;95:1406-12.
- Leroy S, Moshous D, Cassar O, et al Multicentric Castleman disease in an HHV-8-infected child born to consanguineous parents. *Pediatrics* 2012;129:e199-203.
- Modi P, Trivedi A, Gupta R et al. Retroperitoneal pararenal Castleman's tumor in an adolescent managed laparoscopically. *J Endourol* 2008;22:2451-4.
- Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, Brennan MF. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:706-17.
- Farruggia P, Trizzino A, Scibetta N, Cecchetto G, Guerrieri P, D'Amore ESG, D'Angelo P. Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature. *Ital J Pediatr* 2011;37:50.
- Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes

during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009;113:4521–4.

- 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;28:3701–8.
- Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, Fabre M, Pariente D, Koné-Paut I. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal Castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:920–4.