

Tüm Yönleriyle Castleman Hastalığı: Uzun Dönem Takip ile Tek Merkez Deneyimi

Castleman's Disease with All Aspects: Single Center Experience with Long Term Follow-up

Fatoş Dilan ATİLLA¹, Derya DEMİR², Nur SOYER¹, Murat TOMBULOĞLU¹,
Filiz VURAL¹, Mahmut TÖBÜ¹, Fahri ŞAHİN¹, Nazan ÖZSAN², Mine HEKİMGİL²,
Güray SAYDAM¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Castleman hastalığı (CH) tanısı almış hastaların tipik klinik ve laboratuvar profillerini belirlemek, tedavi yanıtı ve uzun dönem sağkalımı geriye dönük olarak değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmada, 2000-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak CH tanısı almış 64 hastanın verileri taranmıştır. Bu hastalardan klinik ve laboratuvar verileri eksiksiz olan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar unisentrik Castleman hastalığı (UCH), HHV-8 pozitif multisentrik Castleman hastalığı (HHV-8+MCH) ve HHV-8 negatif/idiyopatik multisentrik Castleman hastalığı (iMCH) olarak üç grupta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 64 hastanın ikisi eş zamanlı Hodgkin lenfoma tanısı aldığı için, ikisi POEMS tanısı aldığı için, 30'u da tüm klinik verilerine ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Verileri yeterli olan 30 hastanın tanı anındaki ortalama (medyan) yaşı 48.8 (26-82) yıl olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonrası hastaların çoğu hiyalen vasküler tipte (n=19) olup bunu mikst tip (n=8) ve plazma hücreli tip (n=3) izlemiştir. UCH grubunda 16 hasta olup bunların hiçbirinde HHV-8 pozitifliği ve HIV pozitifliği saptanmamıştır. HHV-8+MCH grubunda yedi hasta bulunmaktadır ve bu hastaların ikisi Kaposi sarkomu tanısı almıştır. HHV-8+MCH grubunda öne çıkan klinik bulgular; ateş, kilo kaybı, splenomegali, akut böbrek yetersizliği, CRP, ferritin ve LDH yüksekliği olup hastaların hepsi kemoterapi ve/veya immünoterapi almışlardır. HHV-8 negatif olan iMCH grubunda yedi hasta vardır ve klinik bulgular HHV-8+MCH grubuna oldukça benzerdir.

Sonuç: CH oldukça nadir görülür fakat asemptomatik ve lokalize lenfadenopatili olgularda ve yaygın sistemik semptomları olup lenfoproliferatif hastalık düşünülen olguların ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Castleman hastalığı; HHV-8; HIV; Multisentrik Castleman hastalığı; Unisentrik Castleman hastalığı

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the typical clinic and laboratory profile, response to treatment and long term survival of the patients diagnosed with Castleman disease (CD) retrospectively.

Patients and Methods: In this study 64 patients diagnosed with CD between 2000-2017 years in Ege University Faculty of Medicine, Department of Pathology were scanned. Among these 30

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Fatoş Dilan ATİLLA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
İzmir-Türkiye

Geliş: 12.03.2018 - Kabul: 07.05.2018

E-posta: fatosdilanatilla@gmail.com

patients whose clinic and laboratory data were complete, were included in the study. Patients were evaluated in three groups as Unicentric Castleman Disease (UCD), HHV-8 positive Multicentric Castleman's Disease (HHV-8+MCD) and HHV-8 negative/idiopathic Multicentric Castleman's Disease (iMCD).

Results: Among the study group; 34 patients were excluded because two were diagnosed with synchronous Hodgkin lymphoma, two were diagnosed with POEMS, and for the rest, data could not be reached. The median age at diagnosis of 30 patients with adequate data was 48.8 (26-82) years. After histopathological evaluation, majority had hyaline vascular type (n= 19), followed by mixed type (n= 8) and plasma cell type (n= 3). There were 16 patients in UCD group, none of them had HHV-8 and HIV positivity. There were seven patients in the HHV-8+MCD group and two of them had Kaposi sarcoma. Clinical manifestations in the HHV-8+MCD group were; fever, weight loss, splenomegaly, acute renal failure, CRP/ferritin and LDH elevation. All of them received chemotherapy and/or immunotherapy. There were 7 patients in the iMCD group with HHV-8 negative and the clinical findings were very similar to the HHV-8+MCD group.

Conclusion: CD is a very rare lymphoproliferative disease which should be kept in mind in the differential diagnosis with asymptomatic and localized lymphadenopathies or generalized lymphadenopathies with severe systemic symptoms.

Key Words: Castleman disease; HHV-8; HIV; Multicentric Castleman disease; Unicentric Castleman disease

GİRİŞ

Castleman hastalığı (CH) nonklonal lenfoproliferatif bir hastalıktır ve nonneoplastik lenfadenopatinin yaygın sebeplerinden biridir. Benjamin Castleman tarafından 1956 yılında, bir seri mediastinal lenf bezi biyopsi materyalinin değerlendirilmesi sonrasında tanımlanmıştır (1). Tanımlanmasından yaklaşık 60 yıl sonra, hastalığın klinik ve patolojik özellikleri oldukça genişlemiştir. CH artık ortak histopatolojik özellikler gösteren hematolojik, immünolojik, onkolojik, romatolojik ve virolojik hastalıkları kapsayan geniş bir spektrumda değerlendirilmelidir. Hastalığın ilk tanımlaması karakteristik olarak hiyalen vasküler histopatolojik değişiklikler gösteren, genellikle idiyopatik ve asemptomatik soliter lezyon olarak tarif edilmiştir. Takip eden yıllarda iki gruba ayıracak şekilde birçok varyant tariflenmiştir. Bunlar; unisentrik ve multisentrik, hiyalen vasküler ve plazmasitik, asemptomatik ve semptomatik olarak özetlenebilir. CH'nin hematolojik maligniteler, otoimmün hastalıklar, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve insan herpes virüsü (HHV)-8 ile olan ilişkisi de yıllar içinde açıklığa kavuşmuştur (2-7).

Yakın zamanda CH sınıflama ve tanı kriterleri uluslararası işbirliği çalışma grubu tarafından konsensusa ulaşılmış ve yayınlanmıştır (8,9).

Tanıda üç klinik antite ortaya konulmuştur:

1. Unisentrik CH (UCH), genellikle hiyalen vasküler morfoloji gösterir. Sıklıkla asemptomatiktir ve cerrahi eksizyon küratiftir.
2. İdiyopatik multisentrik CH (iMCH), genellikle plazmasitik morfolojik özellikler gösterir ve inflamatuvar semptomlar, poliklonal lenfoproliferasyon, sitopeniler ve bazı olgularda hayatı tehdit eden multiorgan disfonksiyonu ile kliniğe yansır.
3. HHV-8 ile ilişkili multisentrik CH (HHV-8+MCH), HHV-8 ile infekte olmuş geniş plazmablastik hücreler -sıklıkla HIV enfeksiyonu ile birlikte- sitokin fırtınasına sebep olur. Klinik seyri iMCH'ye benzer.

CH oldukça nadir görülen bir hastalık olup nadir hastalıklar spektrumu içinde değerlendirilmelidir. Nadir hastalıklarda hastalığın patofizyolojisini anlamadaki yetersizlikten ötürü bilimsel ve terapötik ilerleme sınırlıdır. Prospektif klinik çalışmalarda elde edilen kısıtlı bilgiler ve literatürdeki az sayıda raporlanmış hasta verilerinden elde edilen bilgiler istatistiksel gücü ve tam anlamıyla hastalığı anlamayı sınırlar (10). UCH her yaşta görülebilir ve milyon insan yılında 16 sıklığında olup en sık görülen alt tiptir. HHV-8+MCH insidansı oldukça değişkenlik gösterir ve çoğunlukla HIV pozitif erkeklerde görülür. HHV-8 negatif olan iMCH ise oldukça heterojen bir alt tiptir ve tahmini insidansı milyon insan yılında 5'tir (11). CH erişkinlerde sık olmakla birlikte, çocukluktan itibaren her yaşta görülebilmektedir (12). Hastaların %70'inden fazlasında toraks içinde mediasten veya hilusta yerleşmekle birlikte tüm vücutta da bulunabilmektedir (13).

CH tanısı konulmadan önce, lenf nodunda Castleman benzeri morfolojik tablo yaratan çok sayıda ilişkili hastalık dışlanmalıdır. Bazı otoimmün hastalıkların klinik seyri gerçekten CH komplikasyonlarına birebir benzemektedir. MCH tanılı olguların çoğunda, interlökin (IL)-6; gerek iMCH'de salınan insan IL-6 gerekse HHV-8 aracılı viral IL-6; hastalığa bağlı klinik ve biyolojik semptomlarda esas rolü oynamaktadır (14,15). Buna bağlı olarak iMCH'de IL-6 esas tedavi hedefi olarak değerlendirilmiştir (16,17). Bununla birlikte B hücrelerini hedefleyen anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab HHV-8+MCH'de oldukça etkin bulunmuştur (7,18). Özetle önceleri cerrahi bir prosedür ile tedavi edilemeyen MCH steroid, konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirken hedefe yönelik anti-IL-6 olan siltuksimab ve anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab yeni tedavi trendini oluşturmaktadır (12).

Biz bu çalışmada CH tanısı almış hastaların tipik klinik ve laboratuvar profillerini belirlemeyi, tedavi yanıtı ve uzun dönem sağkalımı geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2000-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak CH tanısı almış hastaların tipik klinik ve laboratuvar profillerini belirlemek amacıyla 64 hastanın çalışmaya alınması planlandı. Ancak yapılan değerlendirmeler sonrasında, 64 hastanın 17 (%26.5)'si dış merkezden tarafımıza gelen patoloji konsültasyonları olması ve klinik takibin dış merkezde yapılmış olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan hastalardan CH histopatolojik bulgularını taklit ettiği bilinen hastalığı olanlar da çalışmadan çıkarıldı. Bunların ikisi eş zamanlı Hodgkin lenfoma tanısı alan, ikisi POEMS tanısı alan toplam dört hastaydı. Diğer 13 hasta ise ulaşılabilen klinik ve laboratuvar verilerinin eksik olması ve bu durumun çalışmanın homojen bulgularını bozacağı gerekçesiyle çalışmadan çıkartıldı. Bu nedenle, bu geniş kohort hasta grubunun ancak yarısı retrospektif olarak değerlendirilebildi.

Hasta verileri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik hasta dosya sistemi üzerinden elde edildi. Hastalığın sınıflama ve tanı kriterleri CH Uluslararası İşbirliği tarafından 2016 ve 2017 yıllarında tanımlanan kriterlere dayandırılarak değerlendirildi (8,9). Hastalar UCH, HHV-8+MCH ve iMCH olarak üç grupta ele alındı. UCH kendi arasında lenf nodunun tek lezyon veya aynı lenf bezi istasyonunda yer alan birden çok lezyon olmasına göre iki grupta incelendi. Çünkü tanı kriterlerine göre tek lenf bezi istasyonunda birden çok lenf bezinin olması da unisentrik olarak değerlendirilmektedir.

Tanımlayıcı istatistikler ortanca (medyan) değerler, bunların minimum ve maksimum değerleri, ortalama değer ve standart sapma (SS), sayılar, yüzdeler olarak belirtildi. Sağkalım değerlendirmesinde sadece genel sağkalım belirtildi, olaysız sağkalım hesaplanmadı. Genel sağkalım Ocak 2017 tarihine kadar veya herhangi bir sebepten ölümün gerçekleştiği tarihe göre Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Sağkalım sonuçları kendi arasında log-rank testi ile karşılaştırıldı ve p değeri ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bunun dışında klinik veriler kendi aralarında veya genel sağkalım ile ilişkilendirilmedi. Çünkü bu çalışma CH klinik ve laboratuvar profilini ortaya koymak amaçlı, tanımlayıcı bir çalışma olarak dizayn edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak elde edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın tanı anındaki ortanca (medyan) yaşı 48.8 (26-82) yıl olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonrası hastaların çoğu hiyalen vasküler tipte (n= 19) olup bunu mikst tip (n= 8) ve plazma hücreli tip (n= 3) izlemiştir. Çalışma hastalarında erkek hastaların (n= 17) kadın hastalara (n= 13) göre sayısal üstün-

lüğü bulunmuştur. UCH grubunda 16 hasta olup bunların hiçbirinde HHV-8 pozitifliği ve HIV pozitifliği saptanmamıştır. HHV-8+MCH grubunda yedi hasta, HHV-8 negatif olan iMCH grubunda yedi hasta bulunmaktadır. Tanı anındaki medyan yaşların gruplara göre dağılımı incelendiğinde; MCH gruplarında 55.4, UCH grubunda 41.8 olup, UCH literatürle de uyumlu olarak daha genç yaşlarda görülmektedir. Tanıya kadar geçen süre değerlendirildiğinde 30 hastanın 21'inde klinik semptomlardan sonra ortalama 1-3 ay içerisinde tanı konulmuştur. Üç aydan daha geç tanı alan yedi hastanın ortalama tanı süresi 21 ay olmuştur.

Hastaların genel özellikleri aşağıda yer almaktadır:

Unisentrik Castleman Hastalığı (UCH)

UCH grubu, lenf nodunun tek lezyon veya aynı lenf bezi istasyonunda yer alan birden çok lezyon olmasına göre iki grupta incelenmiştir. Genel UCH grubunda 16 hasta olup bunların hiçbirinde HHV-8 pozitifliği ve HIV pozitifliği saptanmamıştır. Demografik, klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 1'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Tanı anındaki medyan yaş incelendiğinde, UCH grubunda medyan yaş 41.8 olup UCH literatürle de uyumlu olarak daha genç yaşlarda görülmektedir. Hastaların çoğu asemptomatik veya hafif semptomlarla başvurmuştur. UCH grubunda lezyonların patolojik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Lezyonların neredeyse hepsi (%93, n= 15) hiyalen vasküler tiptedir. Lezyonların çoğunun servikal lenf nodları kaynaklı olduğu görülmüştür. Mediasten, abdominal ve aksiller lezyonlar eşit dağılmış, sadece bir hasta ektranodal tutulum ile gelmiştir. Unisentrik hastalıkta tablodan da görüldüğü gibi sistemik semptomlara oldukça nadir rastlanır. UCH grubunda birer hastada ateş yüksekliği, cilt bulguları, akut böbrek yetersizliği ve polinöropati saptanmıştır. Bu sistemik bulguların hepsi tek istasyon bölgesinde birden fazla lezyonun olduğu hastalarda görülmüştür. Toplam 16 hastanın üçünde anemi görülmüş ve bu hastaların hepsinde de tek istasyon bölgesinde lenfadenopatiler mevcuttur. Birer hastada lökositoz ve trombositopeni, üç hastada trombositoz görülmüştür. C-reaktif protein (CRP) yüksekliği üç hastada, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği iki hastada gözlenmiştir. CRP, LDH yüksekliği ve trombositoz gibi inflamasyon ile ilişkili bulgular da yine tek istasyon bölgesinde birden fazla lezyonun olduğu hastalarda görülmüştür.

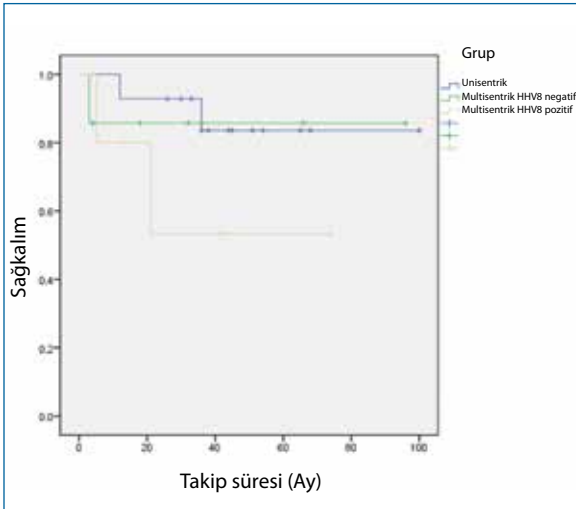
Sistemik tedavi alan sadece bir hasta vardır ve 71 yaşında tanı almıştır. Hastanın aksiller bölgesinde dört adet 15-23 mm arası lenfadenopatiler saptanmış olup sistemik taramada başka bir lenf bezi ve/veya başka bir patolojik bulgu bulunmamıştır. Bu hastada akut böbrek yetersizliği, ateş, anemi, trombositopeni, CRP, LDH ve ferritin yüksekliği, hipotalbunemi görülmüştür. Hastaya CHOP kemoterapisi verilmiş ve hastalık kontrol altına alınmıştır. Ancak bu hasta yaklaşık bir yıl sonra, hipertansiyona bağlı serebral hemoraji ile kaybedilmiştir.

Tablo 1. Castleman hastalığı hasta özellikleri

Özellikler	UCH			MCH		
	Toplam	Tek lezyon	Tek istasyon	Toplam	HHV-8+MCH	iMCH
Sayı	16	12	4	14	7	7
Cinsiyet Erkek/Kadın	7/9	6/6	1/3	10/4	5/2	5/2
Ortanca (medyan) yaş	41.8	37.3	55.5	55.4	54.6	52.6
Lenf bezi lokalizasyonu						
Mediasten	3	2	1	12	7	5
Abdominal	3	2	1	12	5	7
Servikal	6	6	-	13	7	6
Aksiller	3	1	2	13	7	6
İnguinal	-	-	-	11	5	6
Ekstranodal	1	1	-	1	1	-
Taniya kadar gecikme ortalama ay (standart sapma)	1.9 (2.15)	1.25 (0.45)	3.75 (3.6)	7.2 (8.06)	11.3 (9.6)	3.1 (1.9)
Ateş	1	-	1	11	7	4
Komplikasyonlar						
Splénomegali	-	-	-	12	6	6
Ödem/efüzyon	-	-	-	4	3	1
Akciğer tutulumu	-	-	-	3	2	1
Cilt bulguları	1	-	1	10	6	4
Böbrek tutulumu	1	-	1	5	2	3
Paraneoplastik pemfigus	-	-	-	-	-	-
Polinöropati	1	-	1	6	3	3
Otoimmün hemolitik anemi	-	-	-	1	1	-
İmmün trombositopeni	-	-	-	1	1	-
Lökosit sayısı, 10 ⁶ /L ortalama (min-maks)	7760 (5650-11.000)	7627 (5650-11.000)	8162 (6170-9180)	9044 (3630-22.800)	7960 (3630-16.420)	10.128 (5730-22.800)
Hemoglobin, g/dL ortalama (min-maks)	12.6 (7.9-16.2)	13.4 (12-16.2)	8162 (6170-9180)	10.7 (5.6-15.2)	11 (7.7-15.2)	10.5 (5.6-14.3)
Trombosit sayısı, 10 ⁹ /L ortalama (min-maks)	318 (78-655)	301 (220-461)	370 (78-655)	229 (56-564)	186 (70-277)	272 (56-564)
CRP, mg/dL (min-maks)	1.7 (0.1-14)	0.3 (0.1-0.6)	5.9 (0.3-14)	7.4 (0.1-22)	6 (0.3-12)	8.7 (0.1-22)
Serum albumin, g/dL (min-maks)	4 (2.1-5.1)	4.1 (3.3-5.1)	3.4 (2.1-4)	3.1 (2-4.5)	2.9 (2-4.5)	3.3 (2.3-4.5)
Serum globulin, g/dL (min-maks)	3 (2-4.4)	2.9 (2-3.8)	3.5 (2.9-4.4)	4 (2.6-5.9)	4.1 (3-5.7)	3.8 (2.6-5.9)
Monoklonal gammopati	-	-	-	4	2	2
LDH > normal	2	-	2	11	6	5
Ferritin normalin > 5 katı	1	-	1	10	6	4
Direkt coombs pozitifliği (DAT)	-	-	-	4	2	2
Ortalama takip süresi-Ay (standart sapma)	54.06 (30.74)	55.5 (30.05)	49.75 (37.15)	37.81 (35.97)	38.2 (40.25)	37.4 (34.36)
Ölüm	2	-	2	3	2	1

Tablo 2. Castleman hastalığı patolojik tipleri

	Toplam hasta (n)	Hiyalen-vasküler tip	Plazmatik tip	Miks tip
UCH	16	15	-	1
HHV-8+MCH	7	1	1	5
iMCH	7	2	3	2

**Şekil 1.** UCH, HHV-8+MCH ve iMCH gruplarında genel sağkalım grafiği

Ortalama takip süresinin 54 ay olduğu UCH grubunda yaklaşık iki yıllık genel sağkalım %87.7 [%95 güven aralığı (GA): 72.1-103.3] bulunmuştur (Şekil 1). Eksitus olan hastalardan ikisi de CH dışında ek komorbid hastalıklar ile ilişkili kaybedilmiştir.

HHV-8 Pozitif Multisentrik Castleman Hastalığı

MCH gruplarının ikisinde de HIV pozitif hastaya rastlanmamıştır. HHV-8+MCH grubunda yedi hasta bulunmaktadır ve bu hastaların ikisi Kaposi sarkomu tanısı almıştır. Bu hastalardan biri Kaposi sarkomu tanısını CH tanısı öncesinde almıştır. Sistemik semptomları olan ve Kaposi sarkomu için herhangi bir tedavi almayan hastaya aksiller lenf bezi eksizyonu sonrası CH tanısı konulmuştur. Bu hasta CHOP kemoterapisi almış ve remisyonunda beş yıl izlenmiştir. Hasta yıllık takibe alınacağı sırada ateş, iştahsızlık, gece terlemesi gibi sistemik semptomlar ile başvurmuştur. Fizik muayene ve görüntüleme yaygın lenfadenopatiler saptanan hastanın aksiller lenf bezi eksizyonel biyopsi sonucu reaktif özelliklerde saptanmıştır. Hastanın PET-BT görüntüleme sonrası metabolik olarak aktif olan servikal lenf bezi eksizyonu yapılmış ve hasta primer efüzyon lenfoması tanısı almıştır. Böylece hastaya HHV-8 ile ilişkili olduğu bilinen Kaposi sarkomu, CH ve primer efüzyon lenfoması tanıları konulmuştur. Hastaya nüks sonrası iki kür ICE kemoterapisi

verilmiş ve yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog hematopoetik kök hücre nakli planlanmıştır. Diğer Kaposi sarkomu olan hasta ise CH ile eş zamanlı olarak tanı almış ve ilk sıra tedavi sonrası nüks etmiştir. Bu nedenle toplam iki sıra kemoterapi sonrasında HLA tam uyumlu kardeş donörden allojenik kök hücre nakli uygulanmıştır. Her iki hasta da halen takip altındadır.

Demografik, klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 1'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. HHV-8+MCH grubunda cinsiyet dağılımına göre erkek predominansı gözlenmiştir (E/K = 5/2). UCH grubunun aksine hastaların çoğunun tanı anında semptomatik olduğu tabloda görülmektedir. En sık görülen semptomlar ateş yüksekliği, splenomegali, ödem, akut böbrek yetersizliği, cilt bulguları, solunum sistemi bulguları ve polinöropati olmuştur. Toplam yedi hastanın dördünde anemi, ikisinde trombositopeni görülmüştür. Hastalarda eşlik eden biyolojik anormallikler CRP, LDH ve ferritin yüksekliği, hipalbuminemi olmuştur. Sistemik görüntüleme için üç hastada PET-BT, dört hastada tüm vücut bilgisayarlı tomografi tercih edilmiştir. HHV-8+MCH grubunda lezyonların patolojik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiş olup çoğu miks özellik göstermiştir. Tanıya kadar geçen süre bu grupta diğer gruplara göre daha yüksek olup ortalaması 11.2 aydır. HHV-8+MCH grubundaki hastaların altı tanesi sistemik tedavi almıştır. Bir hasta komorbiditeleri nedeniyle tedavi alamamış ve pulmoner komplikasyonlar ile beş ay içinde eksitus olmuştur. Tedavi alan grupta dört hasta ilk sıra tedavi olarak R-CHOP kemoterapisi almıştır. Bir hasta steroid ve rituksimab, bir hasta rituksimab-etoposid tedavisi almıştır. Birinci sıra tedavi sonrası iki hasta nüks etmiş olup bu hastalar Kaposi sarkomu tanısı da olan yukarıda bahsedilen hastalardır.

Bu grupta iki ölüm gerçekleşmiş olup bir tanesi tedavi alamamış olan hastadır. Diğer hasta ise 62 yaşında erkek bir hastadır. İlk sıra R-CHOP tedavisi ile remisyon elde edilmiştir ancak 21 ay sonra akut koroner sendrom nedeniyle hasta kaybedilmiştir. Ortalama takip süresinin 38.2 ay olduğu HHV-8+MCH grubunda yaklaşık iki yıllık genel sağkalım %46 (%95 GA 17.1-74.9) bulunmuştur (Şekil 1).

İdiyopatik HHV-8 Negatif Multisentrik Castleman Hastalığı

Bu grupta da yedi hasta olup HIV pozitif hasta saptanmamıştır. HHV-8 negatif olan iMCH grubundaki yedi

hastanın klinik bulguları HHV-8+MCH grubuna oldukça benzerdir. Tablo 1'de ayrıntılı olarak klinik ve laboratuvar bulgular özetlenmiştir. Bu grupta Kaposi sarkomu veya eşlik eden diğer hematolojik maligniteler görülmemiştir. Patolojik özelliklerine baktığımızda HHV-8+MCH grubuna göre daha homojen bir dağılım görülmüş olup, iki olgu hiyalen-vasküler, üç olgu plazmasitik ve iki olgu mik s olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2). Bir hasta eş zamanlı Sjögren sendromu tanısı almıştır. Toplam yedi hastanın beşinde anemi, ikisinde lökositoz, ikisinde trombositopeni ve birinde trombositoz görülmüştür. Taniya kadar geçen süre HHV-8+MCH'ye göre oldukça kısa olup ortalama 3.1 ay olarak hesaplanmıştır.

Bu gruptaki hastaların altısı sistemik tedavi almıştır. Tedavi almayan hasta tanıdan iki ay sonra dış merkezde eksitus olmuş ve ölüm sebebi bulunamamıştır. Tedavi alan grupta üç hasta ilk sıra tedavi olarak CHOP kemoterapisi almıştır. Bir hasta rituksimab-etoposid diğer iki hasta ise steroid ve intravenöz immünglobulin tedavileri almışlardır. İlk sıra tedavi sonrası iki hasta nüks etmiş olup ikinci sıra tedavi olarak ICE rejimi uygulanmıştır. Tedavi alan tüm hastalar tam yanıtla olarak takip altındadır.

Bu grupta bir ölüm gerçekleşmiş olup tedavi alamamış olan hastadır. Ortalama takip süresinin 37.4 ay olduğu iMCH grubunda yaklaşık iki yıllık genel sağkalım %82.7 (%95 GA 58.6-106.8) bulunmuştur (Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yeni bir klinikopatoloji olarak Benjamin Castleman tarafından yaklaşık 60 yıl önce tanımlanan CH, geniş klinik spektrumu ile birçok hastalıkla bazen iç içedir bazen de taklitçi bir tablo oluşturur. Tanı kriterleri ve sınıflandırması Fajgenbaum ve arkadaşları tarafından yoğun emekler sonrası tanımlanmıştır (8,9).

UCH diğer formlara göre daha homojen olma eğilimindedir. Asemptomatik klinik, tek bir lenfadenopati lezyonu ve histopatolojik olarak genellikle hiyalen vasküler özellik gösterir. Ancak yine de tek bir lenf bezi istasyonunda birden çok lenf bezi, plazmasitik veya nadiren mik s varyant ve sistemik semptomlar görülebilir. Bu tek merkez kohort çalışmasında UCH grubunda hastaların büyük çoğunluğu literatürle uyumlu olarak asemptomatik, hiyalen-vasküler varyant ve tek bir lenf bezi lezyonu özellikleri göstermektedir. UCH grubunda dört hastanın tek istasyon bölgesinde birden çok lenf bezi lezyonu olup, sistemik semptomlar ve laboratuvar bulgular da sadece bu hastalarda gözlemlenmiştir. Histopatolojik olarak mik s özellik gösteren hasta yine bu gruptadır. Birden çok lenf bezi varlığı artmış proinflatuvar yanıt ile paralel olup bu durum literatürde tanımlanmıştır (19,20). UCH grubunda HIV ve HHV-8 pozitifliği beklenen bir özellik değildir (21). Bizim çalışmamızda da UCH grubunda HIV ve HHV-8 pozitifliği saptanmamıştır.

Fakat literatürden farklı olarak çalışma grubumuzda hiçbir hastada paraneoplastik pemfigus saptanmamıştır. UCH grubunda paraneoplastik pemfigus beklenen ağır komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmaktadır (22). Ancak bu komplikasyonun gelişmesi için genetik altyapının da önemli olduğu vurgulanmaktadır (23).

Sistemik semptomlar CH'de ilk olarak 1978 yılında tanımlanmıştır (24). Fakat literatürdeki bilgiler küçük olgu serilerine dayandığı için hastalığın patogenezi uzun bir süre anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar HHV-8 viral enfeksiyonunun ve IL-6'nın patofizyolojide rol oynadığını göstermiştir. HHV-8 tarafından kodlanan IL-6 plazmasitoza, hematopoezde artışa ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ilişkili anjiyogeneze yol açmaktadır (25). VEGF'nin interfolliküler bölgedeki plazma hücreleri tarafından eksprese edildiği bilinmektedir (26). Fakat HHV-8 negatif MCH etyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada MCH grubunda toplam 14 hasta olup HHV-8+MCH ve iMCH gruplarında eşit olarak yedişer hasta vardır. Her iki grupta sistemik semptomlar yaygın olup birbirine benzer özellikler göstermektedir. Ateş hastaların yaklaşık %80'inde görülmüş olup en sık görülen komplikasyonlar cilt tutulumu ve splenomegali olmuştur. Bunları polinöropati, böbrek tutulumu ve akciğer tutulumu izlemiştir. Hastaların dördünde periferik ödem ve plevral/perikardiyal efüzyon da görülmüştür. Anemi, CRP, LDH ve ferritin yüksekliği en sık görülen laboratuvar bulgular olmuştur. Klinik ve laboratuvar özellikler çalışmamızdaki hasta sayısı oldukça kısıtlı olsa da çok yakın dönemde yayınlanmış, literatürdeki en geniş olgu serisi özelliklerine benzemektedir (19). TAFRO sendromu (trombositopeni, anazarka ödem, ateş, retikülin fibrozis/renal yetersizlik ve organomegali) iMCH'nin bir alt tipi olarak tanımlanmaktadır (27,28). Fakat çalışma hastalarımızda iMCH grubunda TAFRO sendromu tanısı olan, tanı almamış ancak tanı koyduracak klinik bulguları olan hastaya rastlanmadı. Bu durumun olgu serimizin küçük bir grup hastadan oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Bu tek merkez kohort çalışmasında UCH, HHV-8+MCH ve iMCH gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları literatür ile oldukça benzer sonuçlanmıştır. Farklı olan kısım ise hastalarımızın içerisinde HIV pozitif hastanın bulunmaması olmuştur. Tüm hastaların tanı anında ve ulaşılabilen bütün tarihlerde HIV serolojisi taranmıştır. Bu nedenle çalışma grubunda HIV görülmemesi de serinin küçük bir grup hastadan oluşmasıyla ilişkilendirilebilir. Ancak son 17 yıllık merkez deneyimini yansıtan bu çalışmada HIV pozitif hastaya rastlanmaması ülkemizdeki viral serolojik taramaların gelişmiş ülkelerdeki kadar yaygın olmamasıyla da ilişkilendirilebilir. Yine HIV pozitif hastalardaki lenfadenopati ve sistemik semptomlar enfeksiyonun kendisine atfedilmiş ve/veya lenf bezi örnekleme yapılmamış olabilir.

Literatür ile karşılaştırıldığında olgu serimizde sistemik tedavi alan hastalarda anti-IL-6 tedavisinin kullanılmadığı görülmektedir. Bunun nedeni ise anti IL-6 tedavisinin son yıllarda ortaya çıkan bir tedavi modalitesi olması ve ülkemizde CH tedavi endikasyonunda henüz bulunmaması olarak değerlendirilmiştir. IL-6 tedavisinin iMCH grubunda daha etkin olduğu literatürde belirtilmiştir (16,17). Çalışmamızdaki HHV-8+MCH grubunda en çok R-CHOP tedavisi, iMCH grubunda CHOP tedavisi tercih edilmiştir. Tedavi tercih ve kararları merkezimizdeki öğretim üyeleri ve uzman hekimler tarafından, çoğu kez konsey kararları ile planlanmaktadır. HHV-8+MCH grubunda rituksimab ve kemoterapi kombinasyon tedavisinin tercih edilmesinde; literatürde ortaya konmuş olan HHV-8+MCH tanılı hastalarda anti-CD20 moleküllerinin daha etkin olması etkili olmuştur (7,18).

Ortalama sağkalım hasta gruplarında farklılık göstermektedir (Şekil 1). UCH grubunda neredeyse sağlıklı hastalar ile eşit bir yaşam beklentisi vardır. Eksitus olan iki hasta da yaş ve risk faktörleri ile uyumlu ek komorbiditeler nedeniyle kaybedilmiş, hastalıkla ilişkisi görülmemiştir. Yaklaşık 30. aya kadar en iyi sağkalım UCH grubunda görülmektedir. Ancak sağkalım eğrisi incelendiğinde yaklaşık 30. aydan sonra UCH grubu iMCH grubuna göre biraz daha kötü seyretmiştir. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Çünkü UCH grubunda iki ölüm, iMCH grubunda sadece bir ölüm kaydedilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır. MCH hastaları değerlendirildiğinde, HHV-8+MCH grubunda sağkalım iMCH grubuna göre düşük seyretmektedir. Bunun sebebi HHV-8+MCH grubundaki ölümlerin ilk iki yıl içinde gelişmiş olmasına bağlanmıştır. Tüm grupların sağkalım sonuçları log-rank yöntemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p=0.188$).

Sonuç olarak, CH nadir görülen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Doğru tanı konulabilmesi için öncelikle lenfoma gibi diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Çünkü hematolojik, romatolojik ve immünolojik bazı hastalıkların Castleman benzeri histopatolojik bulgulara yol açtığı bilinmektedir. Tek merkez serimiz literatürdeki merkez serilerindeki hasta sayısı ve klinik özelliklerine benzerdir. Çalışmamızdaki bulgular da CH'nin geniş bir klinikopatolojik yelpaze gösterdiğini ortaya koymuştur. UCH'de sıklıkla cerrahi eksizyon ile kür elde edilir ve uzun dönem takip sonuçlarında nüks görülmediği anlaşılmaktadır. MCH'de ise genellikle sistemik tedavi ihtiyacı olmaktadır. CHOP kemoterapisi gibi sistemik lenfomalarda uygulanan tedavilerin yanı sıra, steroid, anti-IL-6, rituksimab, etoposid bazı tedaviler de oldukça etkili olup sonuçlar yüz güldürücüdür. Bununla birlikte hangi hastaya hangi tedavinin verilmesi gerektiği, kaç siklus tedavinin optimal olduğu ve kombinasyon tedavisinin rolünün net anlaşılması için çok

merkezli, prospektif, kapsamlı ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Verilerin toplanması ve analizi: FDA, DD; Makalenin yazımı: FDA; Patolojik görüntüler ve literatür taranması: DD, NÖ, MH; Makalenin kontrolü ve literatür ile uyumunun araştırılması: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
2. Larroche C, Cacoub P, Soulier J, Oksenhendler E, Clauvel JP, Piette JC, et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 2002;69:119-26.
3. Carrington PA, Anderson H, Harris M, Walsh SE, Houghton JB, Morgenstern GR. Autoimmune cytopenias in Castleman's disease. *Am J Clin Pathol* 1990;94:101-4.
4. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:76-83.
5. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranet J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996;10:61-7.
6. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;86:1276-80.
7. Bower M, Powles T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007;147:836-9.
8. Fajgenbaum DC, Ruth JR, Kelleher D, Rubenstein AH. The collaborative network approach: a new framework to accelerate Castleman's disease and other rare disease research. *Lancet Haematol* 2016;3:e150-2.
9. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017;129:1646-57.
10. Alzahrani M, Leitch HA. Castleman disease: delineating the spectrum. *Br J Haematol* 2018;180:173-4.
11. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:1-10.
12. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control* 2014;21:266-78.

13. Kligerman SJ, Auerbach A, Franks TJ, Galvin JR. Castleman disease of the thorax: clinical, radiologic, and pathologic correlation: from the radiologic pathology archives. *Radiographics* 2016;36:1309-32.
14. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
15. 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.
16. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61.
17. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A, et al. Sil-tuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:966-74.
18. Gerard L, Berezne A, Galicier L, Meignin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-6.
19. 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;180:206-216.
20. Yu L, Tu M, Cortes J, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Zhang J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV and HHV-8 negative Castleman disease. *Blood* 2017;129:1658-68.
21. Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman disease pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:11-21.
22. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A, Tar I, Remenyik E, Illes A. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathology Oncology Research* 2009;15:375-81.
23. Dong Y, Wang M, Nong L, Wang L, Cen X, Liu W, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor. *Br J Haematol* 2015;169:834-42.
24. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
25. Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y, Jones K, Teruya-Feldstein J, Moore PS, et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 1999;93:4034-43.
26. Seida A, Wada J, Morita Y, Baba M, Eguchi J, Nishimoto N, et al. Multicentric Castleman's disease associated with glomerular microangiopathy and MPGN-like lesion: does vascular endothelial cell-derived growth factor play causative or protective roles in renal injury? *Am J Kidney Dis* 2004;43:E3-9.
27. Kawabata H, Takai K, Kojima M, Nakamura N, Aoki S, Nakamura S, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly : a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *JCEH* 2013;53:57-61.
28. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016;91:220-6.