

## بیماری مولتی سنتریک کاسلمن: گزارش یک مورد

دکتر علیرضا سعادت<sup>۱</sup>، \*دکتر نعمت اله جنیدی<sup>۲</sup>، دکتر ملیحه حسین زاده<sup>۱</sup>، مهران مرادی<sup>۳</sup>، دکتر غلامرضا مهبد<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری کاسلمن که هایپرپلازی آنژیوفولیکولار غدد لنفاوی نیز نامیده می‌شود یک اختلال نادری است که اخیراً بدلیل همراهی آن با HIV و HHV-۸ بیشتر به آن توجه می‌شود. این بیماری با تعدادی از بدخیمی‌ها شامل، سارکوم کاپوزی، لنفوم غیر هوچکین و هوچکین همراهی دارد. هدف این مطالعه گزارش یک مورد از بیماری مولتی سنتریک کاسلمن می‌باشد.

**معرفی بیمار:** بیمار خانم ۵۰ ساله‌ای است که در خرداد ماه سال ۸۴ بدلیل ضعف و بی حالی که از ۵ ماه قبل از مراجعه داشته است و اخیراً تشدید یافته بود به بیمارستان بقیه الله (عج) تهران مراجعه نمود. سایر علائم بیمار شامل تعریق شبانه، درد شکم، تنگی نفس، بی اشتها و کاهش وزن حدود ۵ کیلوگرم بوده است. در معاینه لنفادنوپاتی منتشر در نواحی ساب مندیولار، زیر بغلی دو طرفه، فوق ترقوه‌ای و زنجیره خلفی دو طرفه گردنی داشت. در معاینه شکم طحال تا ۸ سانتی متر زیر لبه دنده در خط میدکلاویکل چپ قابل لمس بود، ادم گوده گذار در اندام تحتانی داشت. یافته‌های آزمایشگاهی شامل پان سایتوپنی بود. در بیوپسی multicentric castelman disease گزارش شد. بعد از تایید تشخیص بیمار ابتدا تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گرفت ولی به دلیل عدم پاسخ، رژیم CVP (سیکلو فسفاماید، وین کریستین و پردنیزولون) شروع گردید که حال عمومی وی رو به بهبودی رفت.

**نتیجه گیری:** با توجه به شیوع پایین این بیماری که اغلب به صورت موردی گزارش می‌شود و اینکه توصیه‌های درمانی، هیچکدام استاندارد درمانی نمی‌باشند، گزارش موارد شامل شرح علائم، نحوه درمان و پاسخ به درمان می‌تواند در زمینه شناخت بهتر علائم و ارائه راههای درمانی کمک کننده باشد.

**کلمات کلیدی:** سارکوم کاپوزی، کاسلمن، هایپر پلازی آنژیو فولیکولار

### مقدمه

ولی شایعترین مکان آن مדיاستن می‌باشد که بصورت توده‌ای از بافت نرم تظاهر پیدا می‌کند. این اختلال می‌تواند بندرت و بصورت مولتی سنتریک یا خلف صفاقی نیز ایجاد شود. انواع آن شامل نوع لوکالیزه و نوع مولتی سنتریک با پروگنوزهای بسیار متفاوت می‌باشد (۳-۵) و می‌تواند با تعدادی از بدخیمی‌ها شامل، سارکوم کاپوزی، لنفوم غیر هوچکین، هوچکین همراهی داشته باشد (۶ و ۷).

نوع مولتی سنتریک اغلب در سنین ۵۲ تا ۶۵ سالگی دیده می‌شود ولی در همراهی با HIV در سنین پایین تر ایجاد می‌گردد. بیماران

بیماری کاسلمن یک بیماری نسبتاً نادری است که به وسیله پرولیفراسیون غدد لنفاوی شناسایی می‌شود. این اختلال نادر که هایپرپلازی آنژیوفولیکولار غدد لنفاوی نیز نامیده می‌شود برای اولین بار توسط آقای castleman and townه در سال ۱۹۵۶ توصیف شد (۱). ولی اخیراً بدلیل همراهی آن با HIV و HHV-۸ بیشتر به آن توجه می‌شود (۲).

این بیماری می‌تواند در هر جایی از زنجیره غدد لنفاوی اتفاق بیافتد

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای داخلی، مرکز آموزشی، درمانی بقیه الله (عج)  
 ۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده طب نظامی، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی (\*نویسنده مسئول)  
 ۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، کمیته تحقیقات دانشجویی، مشاور آمار و متدولوژی  
 ۴- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه آسیب شناسی بالینی، مرکز آموزشی، درمانی بقیه الله (عج)

گلبولهای سفید	هموگلوبین	پلاکت	سدیمانتاسیون	BUN	کراتینین	فریتین
$3/3 \times 10^3/mm^3$	۴/Vgr/dl	$32000/mm^3$	۱۲۰	۲۴ mg/dl	۱ mg/dl	۳۷۳۶ ng/ml

در بیوپسی مغز استخوان بیمار نیز هایپر سلولاریتی مغز استخوان همراه با هایپرپلازی رده اریترئوئید مشاهده شد. در نهایت بعد از تایید تشخیص بیمار ابتدا تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گرفت ولی به دلیل عدم پاسخ روی رژیم CVP (سیکلوفسفاماید، وین کریستسن و پردنیزولون) قرار گرفت که حال عمومی وی رو به بهبودی رفت. بطوری که تب بیمار دو روز بعد از درمان قطع شد و شمارش سلولی بیمار بهبود یافت. بیمار هم اکنون تحت درمان می باشد و مشکل خاصی نیز ندارد.

### بحث و نتیجه گیری

هایپرپلازی آنژیوفولییکولار غدد لنفاوی یک بیماری نادر با اتولوژی و همراه با طیف گستردهای از علائم سیستمیک می باشد. دو نوع تغییرات مهم بافت شناسی در این بیماری وجود دارد: ۱- هیالین - واسکولار، که شیوع بیشتری دارد و بوسیله فولیکولهای کوچک هیالین - واسکولار و پرولیفراسیون اینتر فولیکولار مویرگها مشخص می شود ۲- نوع پلاسما سل که بوسیله فولیکولهای بزرگ همراه با پلاسما سل مشخص می شود (۴ و ۵). در این بیمار نیز نوع هیالین - واسکولار گزارش گردید.

نوع هیالین - واسکولار معمولا بدون علامت است در حالیکه نوع پلاسما سل می تواند با تب، کاهش وزن، تعریق شبانه و هایپر گاماگلوبینمی پلی کلونال همراه باشد (۳ و ۴).

بطور معمول بیماری Castleman به دو زیر گروه کلینیکوپاتولوژی تقسیم بندی می شود: ۱- نوع لوکالیزه که معمولا خوش خیم می باشد و ۲- نوع منتشر یا مولتی سنتریک که معمولا بدخیم بوده و با تظاهرات سیستمیک شدید مرتبط با پلی نوروپاتی، ارگانومگالی، آندوکرینوپاتی، سارکوم کاپوزی وایدز میباشد (۵ و ۶).

علی رغم نبودن نوع منوکلونالیته در این بیماری، نوع مولتی سنتریک آن علائم شدید سیستمیک دارد. بیمار ما نیز دارای لنفادنوپاتی منتشر، اسپلنومگالی و بقیه شواهد بالینی و آزمایشگاهی بویژه پاتولوژی منطبق با نوع مولتی سنتریک داشت ولی از نظر آلوده بودن به

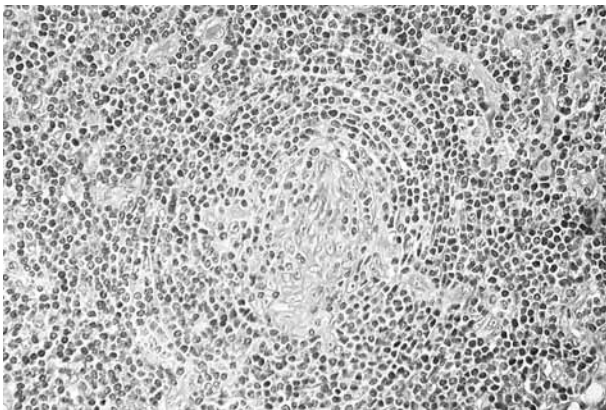
علائم سیستمیک مثل تب و تعریق، کاهش وزن، لنفادنوپاتی و هیپاتواسپلنومگالی دارند و علائم آزمایشگاهی شامل آنمی، هایپوآلبومینمی، هایپر کاماگلوبینمی و افزایش ESR است (۵). از نظر درمانی در نوع مولتی سنتریک استفاده از کورتیکواستروئید، شیمی درمانی با یک یا چند دارو و استفاده از ضد ویروسها، آنتی بادی ضد IL-6 و Ritoximab مفید می باشد (۴ و ۸). در این اینجا به گزارش یک بیمار ۵۰ ساله با بیماری Multicentric castlemans disease می پردازیم.

### معرفی بیمار

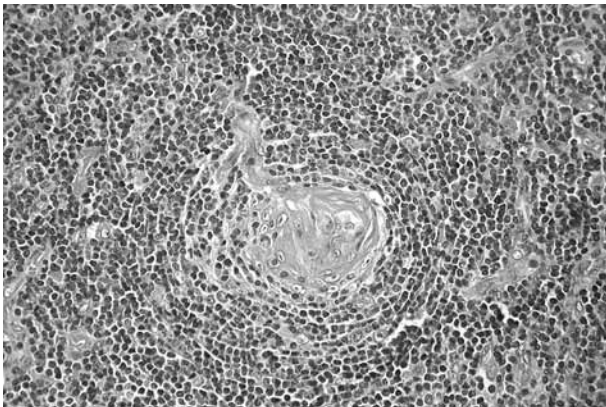
بیمار خانم ۵۰ ساله ای است که در خرداد ماه سال ۸۴ بدلیل ضعف و بی حالی که از ۵ ماه قبل از مراجعه داشته است و اخیرا تشدید یافته بود به اورژانس بیمارستان بقیه الله (عج) تهران مراجعه نمود. علائم دیگر بیمار شامل تعریق شبانه، درد شکم، تنگی نفس، بی اشتها و کاهش وزن حدود ۵ کیلوگرم در یک ماه قبل از مراجعه بوده است. بیمار سابقه هیستریکتومی بدلیل خونریزی غیر طبیعی رحمی را در ۲۰ سال قبل داشته است.

در معاینه لنفادنوپاتی منتشر در نواحی ساب مندیبولار، زیر بغلی دو طرفه، فوق ترقوهای و زنجیره خلفی دو طرفه گردنی داشت. در معاینه شکم طحال تا ۸ سانتی متر زیر لبه دنده در خط میدکلاویکل چپ قابل لمس بود. ادم گوده گذار در اندام تحتانی دوطرفه تا حدود زیر زانو ۲+ نیز وجود داشت. در بررسی آزمایشگاهی در بدو ورود پان سیتوپنی داشت. آزمایشات بیمار در جدول زیر نشان داده شده است.

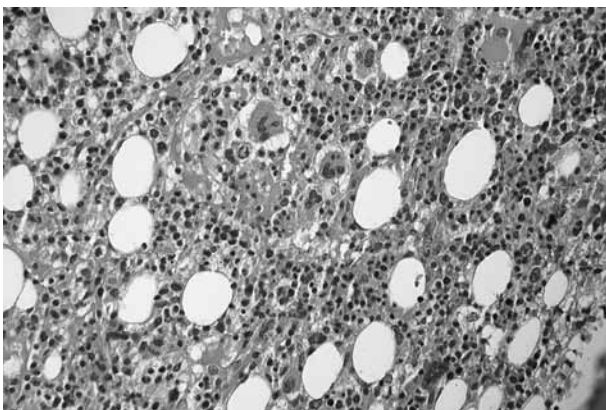
سایر آزمایشات انجام شده از نظر بیماریهای کلاژن واسکولار، عفونتهای باکتریال، ویرال و HIV منفی بود. یافته های اسکن کامپیوتری از ریه، شکم و لگن بیمار، پلورال افیوژن دو طرفه و طحال بزرگ بدون لنفادنوپاتی داخل شکمی یا لگنی گزارش کرد. بیوپسی انجام شده از غدد لنفاوی بیمار (Exisional biopsy) و بررسی پاتولوژیک آن Multicentric castlemans disease گزارش داده شد.



شکل ۱- تصویر میکروسکوپی غدد لنفاوی گردنی در بیوپسی اکسینال. سلولهای لنفوئید به صورت دایره‌های متحدالمرکز در فولیکول لنفاوی قرار گرفته‌اند و نمای پوست پیازی (onion-skin appearance) را تقلید می‌نمایند (بزرگنمایی ۴۰).



شکل ۲- نمای میکروسکوپی غدد لنفاوی آگزیلاری در بیوپسی اکسینال. در شکل فولیکول با نمای پوست پیازی که مرکز ژرمینال آن متراکم شده و یاد آور جسم‌های هاسال (hassall corpuscle) می‌باشد، مشاهده می‌گردد. به تصویر رگ هیالینه که فولیکول لنفاوی را قطع کرده است توجه فرمایید (بزرگنمایی ۴۰).



شکل ۳- نمای میکروسکوپی بیوپسی مغز استخوان. سلولاریتی مغز استخوان افزایش یافته و پرولیفراسیون در رده‌های مختلف سلولی مشهود است (بزرگنمایی ۱۰۰).

عفونت HIV منفی بود.

همراهی نوع مولتی سنتریک با بیماری‌های اتوایمیون نظیر لوپوس، آرتریت روماتوئید، بیماری مختلط بافت همبند و هایپوتیروئیدی اتوایمیون نیز گزارش شده است (۹ و ۱۰) ولی در این بیمار تمام موارد فوق منفی بود.

سونوگرافی، CT scan و MRI نیز می‌توانند در تشخیص این بیماری کمک کننده باشند ولی این تصاویر نمی‌توانند این بیماری را از سایر بیماریها افتراق دهند. تصاویر سونوگرافی تصاویری همانند آنچه در لنفوم دیده می‌شود (یک توده هایپو اکو) را نشان می‌دهد CTscan نیز تنها دانسیته جامد و افزایش هموژنیسته بافت با یا بدون کلسیفیکاسیون را نشان می‌دهد (۱۱).

تشخیص‌های افتراقی مهم رادیولوژی این بیماری شامل لنفوم، TB، سارکوئیدوز و بقیه تومورهای رتروپریتوئن می‌باشد. بنابراین بیوپسی از لنف نودهای بزرگ شده برای تشخیص قطعی این بیماری ضروری می‌باشد (۱۲ و ۱۳). در مورد نوع لوکالیزه انجام جراحی، هم جنبه تشخیصی و هم جنبه درمانی دارد ولی درمان در نوع مولتی سنتریک بعد از تایید پاتولوژی شامل استروئید تراپی یا شیمی درمانی و یا هر دو آنها با هم دارای موفقیت‌هایی بوده است (۴ و ۸). در این بیمار نیز بعد از تایید تشخیص و شروع درمان با رژیم CVP حال عمومی بیمار بهبود یافت. در نتیجه با توجه به شیوع پایین این بیماری که اغلب به صورت موردی گزارش می‌شود به علاوه اینکه توصیه‌های درمانی انجام شده هیچکدام استاندارد درمانی نمی‌باشند. گزارش موارد شامل شرح علائم، نحوه درمان و پاسخ به درمان می‌تواند در زمینه شناخت بهتر علائم و ارائه راههای درمانی کمک کننده باشد.

## References

- 1- Castleman B, Towne VW. Case report of Massachusetts general hospital; weekly clinicopathological exercises; Founded by richardc. cabot case 40011. N Engl J Med. 1954;250:26-30.
- 2- Bacon CM, Miller RF, et al. Pathology of bone marrow in human herpes virus-8 (HHV8)-associated

multicentric Castleman disease; Br J Haematol 2004 Dec; 127(5):585-91.

3- Bown WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, et al. The management of unicentric and multicentric castleman disease: A report of 16 cases and review of the literature. Cancer 1999; 85: 706-717.

4- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric castleman disease. Ann Intern Med 1998; 128: 657-662.

5- Keller AR, Hochholzer L, Castelman B. Hyalinvascular and plasma cell types of giant lymphnode hyperplasia of the mediastinum and other location. Cancer 1972; 29: 670-683.

6- Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcon GS, Fessler BJ, et al. Cutting edge: A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2001; 166: 6-10.

7- Novak AJ, Bram RJ, Kay NE, Jeliken DF. Aberrant expression of B lymphocyte stimulator by B chronic lymphocytic leukemia cells: A mechanism for survival. Blood 2002; 100: 2973-2979.

8- Peterson BA, Frizzera G. Multicentric castlemans

disease. Semin Oncol 1993; 20: 636-647.

9- Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. Pathol Int 2000; 50: 304-312.

10-Blanco R, McLaren B, Davis B, Steele P, Smith R. Systemic lupus erythematosus-associated lymphoproliferative disorder: Report of a case and discussion in light of the literature. Hum Pathol 1997; 28: 980-985.

11- Debatin JF, Spritzer CE, Dunnick NR. Castleman disease of adrenal glands. MR imaging features. Am J Roentgenol Oct 1991; 157: 781 - 783.

12-Barki Y, Shadkhan G, Levy I. Mesenteric castleman disease: sonographic diagnosis. J Clin Ultrasound 1992; 20: 486-488.

13-Johkoh T, Muller NT, Ichikado A, Nishimoto N, Yoshizaki K, Honadao T. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. Radiology 1998; 209: 477-481.

## Multicentric Castleman Disease : A case report

Saadat A; MD<sup>1</sup>, \*Jonaidi N; MD<sup>2</sup>, Hossein Zadeh M; MD<sup>1</sup>, Moradi M; MD<sup>3</sup>, Mahbod GH; MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Multicentric Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder of unknown origin. Castleman disease (CD) also known as angiofollicular lymph node hyperplasia, is a rare lymphoproliferative disorder with poorly understood pathophysiology. The multicentric plasma cell variant is highly associated with infection by human herpesvirus 8 (HHV8), and patients have an increased risk for the development of other HHV8-associated neoplasms, including Kaposi's sarcoma and extranodal B-cell lymphoma. The authors describe a 50-year-old woman that presented with protracted fever with diagnosis of Multicentric Castleman disease.

**Case:** We report a 50-year-old woman that presented with a 5 months history of protracted fever, night sweating, abdominal pain, dyspnea, loss of appetite and weight loss approximately 5 kg. Physical examination was significant for a febrile (39°C), ill-appearing in mild distress with a distended and diffusely tender abdomen with moderate splenomegaly, pitting edema on lower limbs and disseminated lymphadenopathy. Despite a comprehensive evaluation, her diagnosis remained elusive for several weeks. Eventually, a lymph node biopsy showed the presence of Multicentric Castleman disease. Due to her relatively poor prognosis and severity of the disease, she was treated with combination chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. She tolerated her therapy well and is currently free of disease at 6 months of follow-up.

**Conclusions:** According to low prevalence of multicentric CD and loss of standard treatment for it and due to the poor prognosis in adults with multicentric CD, the potential for malignancy, we recommend further evaluations (lymph node biopsy) for diagnosis Multicentric CD in any patients with compatible signs and symptom.

**Keywords:** Angiofollicular hyperplasia, Castleman disease, HHV-8, HIV, Kaposi's sarcoma

1- Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

2- (\*corresponding author) Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Health Research Center

3- Medical student, Biostatistician and methodologist, Baqiyatallah University of Medical Sciences

4- Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pathology