

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT SI MONITORIZARE PENTRU BOALA CASTLEMAN

Definitie

Boala Castleman (CD) = hiperplazie angiofoliculară a ganglionilor limfatici = reprezintă un grup heterogen de tulburări limfoproliferative caracterizate prin modificări histopatologice comune la nivelul ganglionilor limfatici.

Clasificarea se bazează pe

- numărul de regiuni ale ganglionilor limfatici măriți cu caracteristici histopatologice caracteristice
- prezența/absența infecției cu virusul herpes uman 8 (asociat sarcomului Kaposi)
- prezența/absența sindroamelor asociate – POEMS, TARFO

Tipuri CD

CD unicentrică (UCD) implică unul sau mai mulți ganglioni limfatici măriți într-o singură regiune a corpului, care prezintă caracteristici histopatologice ale BC.

Clasificare UCD - *Nu prezintă asociere virală cu HHV8 sau HIV*

- **Subtipul hialino-vascular**
 - Centre germinative mici, regresate sau atrofice – adesea hialinizate și lipsite de limfocite.
 - Aspect de „foi de ceapă” – limfocite mici dispuse concentric în jurul centrelor germinative.
 - Celulele dendritice foliculare (FDC) sunt numeroase, exprimă CD21, CD23, CD35 și receptorul pentru factorul de creștere epidermic; uneori prezintă displazie.
 - Aspect de „acadea” – vase de sânge sclerozate pătrund radial în centrele germinative atrofice.
 - Sinusuri obliterate și perturbarea arhitecturii ganglionare.
- **Subtipul plasmocitar**
 - Zone interfoliculare bogate în plasmocite.
 - Centre germinative reactive, mari și hiperplazice
 - Variabilitate foliculară – coexistă foliculi hiperplastici și foliculi regresivi asemănători subtipului hialin-vascular.
 - Sinusuri permeabile, fără perturbarea arhitecturii.
- **Subtipul mixt** Prezintă atât caracteristici hialin-vasculare, cât și plasmocitare în același ganglion.

Distribuția subtipurilor arată că peste 50% dintre cazurile de UCD sunt hialin-vasculare. Aproximativ 10–25% sunt plasmocitare, iar restul prezintă un aspect mixt.

CD multicentrică (MCD) implică multiple regiuni de limfadenopatie care prezintă caracteristici histopatologice ale BC. Acești pacienți prezintă, de asemenea, simptome inflamatorii sistemice cu limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, citopenii și disfuncție organică din cauza nivelului crescut al citokinelor proinflamatorii excesive, adesea incluzând interleukina (IL)-6.

MCD este subclasificată în continuare, în funcție de prezența HHV-8, în

- A. **MCD asociată cu HHV-8** - Aproximativ jumătate dintre cazurile de MCD sunt cauzate de infecția cu HHV-8 la persoane HIV-pozitive sau imunocompromise
- B. **MCD idiopatică (MCD negativă pentru HHV-8)**. Cealaltă jumătate dintre pacienți sunt HHV-8 negativi. Aceștia au manifestări clinice și histopatologice aproape identice cu formele HHV-8 pozitive, dar cauza este necunoscută. Subclasificare după prezentare clinică:
 - 1) **iMCD-TAFRO**: Prezentare acută, severă. **TAFRO**: Trombocitopenie, Anasarcă, Febră, Renală (disfuncție), Organomegalie. Ganglioni de dimensiuni mici.
 - 2) **iMCD-IPL** (adenopatie plasmocitară idiopatică): Trombocitoză, hipergammaglobulinemie policlonală, histopatologie mixtă/plasmocitară.
 - 3) **iMCD-NOS** (nespecificat): Pacienți care nu se încadrează în celelalte subtipuri.
 - 4) **POEMS-associated MCD** **POEMS** = polineuropatie + organomegalie + endocrinopatie + gammapatie monoclonală + leziuni cutanate. MCD apare ca parte a sindromului. Necesită tratament orientat spre POEMS, nu spre MCD!

CD oligocentrică a fost propus pentru pacienții care au ganglioni limfatici măriți în două până la trei grupe ganglionare limfatice adiacente, dar nu îndeplinesc criteriile de laborator și clinice necesare pentru a diagnostica MCD idiopatică.

Epidemiologie

Incidență

(SUA): În 2022 – aproximativ 2000 de cazuri noi pe an.

- Distribuția aproximativă: UCD: 40% din toate cazurile de CD.
- iMCD (HHV-8-negativ): 50% din toate cazurile de CD.
- MCD asociată cu HHV-8: 10% din toate cazurile de CD.

Vârstă:

- UCD: Apare la orice vârstă, cu vârsta mediană la diagnostic de 30-35 ani. Ușor mai frecventă la femei.
- MCD (ambele tipuri): Poate apărea în copilărie, dar se prezintă de obicei în adulți tineri/maturi.

Sex: La iMCD și MCD-HHV8, există o ușoară predominanță masculină (50-65% bărbați).

Tablou Clinic

TIP CD	SEMNE/SIMPTOME LOCALE	SEMNE/SIMPTOME CONSTITUȚIONALE	EXAMEN OBIECTIV
UCD	• Masă ganglionară unică, bine delimitată • Creștere lentă • Compresie pe structuri vecine rezultând în tuse, dispnee, disfagie, durere, obstrucție ureterală • Mai frecvent în torace, gât, abdomen, retroperitoneu	• De obicei absente • Dacă apar: febră, transpirații, scădere ponderală, fatigabilitate (mai ales în subtipul plasmocitar)	• Adenopatie solitară, mare (mediana ~5.5 cm) • Fără hepatosplenomegalie • Fără edeme/ascită • Fără semne de insuficiență de organ
iMCD – MCD HHV8 -	• Adenopatii multiple, simetrice, 1–3 cm • Pot fi dureroase în TAFRO • Distribuție generalizată (cervical, axilar, mediastinal, abdominal)	• Febră persistentă • Transpirații nocturne • Scădere ponderală • Astenie severă • Anorexie, greață, vărsături • Durere abdominală	• Hepatosplenomegalie (41–78%) • Edeme periferice, ascită, pleurezie (23–78%) • Erupții cutanate: hemangiome, rash • Semne de insuficiență renală (oligurie, edeme severe) • <u>Ganglioni mai mici în TAFRO</u>
MCD HHV8 +	• Adenopatii multiple, 1–3 cm • Frecvent coexistă cu leziuni Kaposi în ganglioni sau pe piele • Ganglioni dureroși uneori	• Febră persistentă • Transpirații nocturne • Scădere ponderală • Astenie marcată • Simptome respiratorii (tuse, dispnee)	• Hepatosplenomegalie (foarte frecventă) • Edeme, ascită • Leziuni Kaposi (piele, mucoase) • Semne de insuficiență de organ (renală, hepatică, hematologică) • Anemie severă, eventual pancitopenie

Investigatii

Scopul principal al investigațiilor imaginistice este de a determina numărul și distribuția leziunilor ganglionare, acesta fiind criteriul principal de diferențiere între formele unicentrice și multicentrice.

Imagistică

- CT-TAP – Se observă o masă ganglionară unică, bine delimitată (în UCD) sau mulți ganglioni măriți în mai multe regiuni (în MCD). Masele mai mari pot avea un aspect heterogen din cauza zonei centrale fibroase. Calcificările sunt rare și nespecifice.
- PET/CT cu 18F-Fluorodeoxiglucoză (FDG) confirmă dacă boala este limitată la o singură regiune sau este diseminată. (captare moderată față de limfoame => SUV de obicei între 2.5 și 8)

Biopsie excizională a unui ganglion

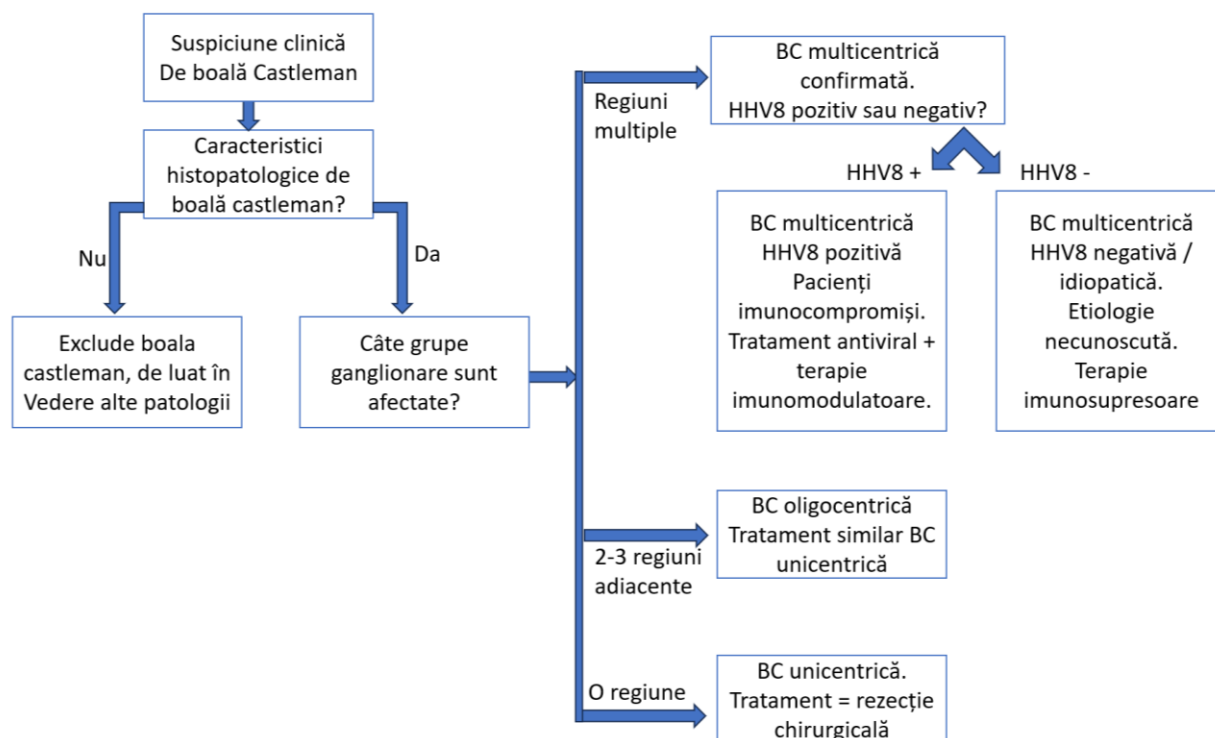
- H&E: Confirmă trăsăturile CD.
- IHC (LANA-1, kappa/lambda): Determină subtipul principal (MCD-HHV8+ vs. UCD/iMCD HHV8).
- IHC pentru limfoame: Exclue existența limfoamelor.

Biologic:

- **Hemogramă + frotiu sânge periferic:** anemie (frecventă), trombocitopenie sau trombocitoză.
- **Biochimie:** LDH, b2m, AST, ALT, GGT, FAS, Creatinina, Uree, Ac. Uric, ionogramă
- **Markerii Inflamației:** CRP marcat crescut, fibrinogen crescut
- **Imunochimie:** EFPS + imunofixare (Hipergammaglobulinemie policlonală). Dacă se evidențiază un spike monoclonal, trebuie exclus sdr POEMS
- **Dozarea Citokinelor:** IL-6, VEGF
- **Testare virală:** HIV, HHV8 (Nu înlocuiește LANA-1 pe imunohistochimie); serologie CMV, EBV, VHB, VHC
- **PBO** – pentru evaluarea infiltratului plasmocitar (POEMS), evaluarea fibrozei reticuline – iMCD – TARFO, pentru excluderea limfoamelor și a mielomului multiplu

Examen de specialitate

- **Examen cardiologic:** EKG, eco-cord
- **Consult neurologic** + EMG: mai ales dacă există suspiciune de asociere cu Sdr POEMS
- **Consult Endocrinologic** cu dozări de hormoni pt excludere Sdr POEMS
- **Consult dermatologic** + biopsie cutanată:
 - hemangiome eruptive "cherry"
 - papule violacee (în iMCD)
 - leziuni de Sarcom Kaposi (în MCD-HHV8)
 - Pemfigus paraneoplazic – mai ales în UCD
- **Consult oftalmologic:** fund de ochi pentru papiledem – criteriu minor pentru POEMS
- **Consult nefrologic:** în sindrom TAFRO sau cu disfuncție renală severă (proteinurie, creatinina crescută).



Criterii de diagnostic

Diagnosticul bolii Castleman necesită obligatoriu confirmare histopatologică. Pentru iMCD, criteriile de consens internațional (Fajgenbaum et al., Blood 2017) sunt structurate după cum urmează:

Criterii majore (ambele necesare)

Nr.	Criteriu major
1	Histopatologie ganglionară caracteristică (aspecte din spectrul: hialinovasculare, plasmocitare sau mixte)
2	Adenopatii în minimum 2 stații ganglionare distincte

Criterii minore (minimum 2 din 11, cu cel puțin 1 criteriu de laborator)

Criterii de laborator	Criterii clinice
Proteina C reactivă sau VSH crescute	Simptome constituționale (transpirații nocturne, febră, scădere ponderală, astenie)
Anemie	Hepatosplenomegalie
Trombocitopenie sau trombocitoză	Edeme, anasarcă, ascită, revarsate pleurale
Hipoalbuminemie	Erupție cutanată (tip pemfigus, erupții papulonodulare)
Disfuncție renală	Pneumonie interstițială limfoidă (LIP)
Hipergammaglobulinemie policlonală	

Diagnostic diferential

Boli infecțioase:

- Infecția cu Toxoplasma
- Limfadenită reactivă – HIV
- Infecția cu EBV, CMV

Neoplazii

- Limfom Non-Hodgkin/Hodgkin
- Sarcomul cu celule dendritice
- Plasmocitom
- Boala Waldenstrom
- POEMS

Boli autoimune

- Artrită reumatoidă
- Lupus eritematos sistemic
- Boala Still a adultului

Altele

- Hiperplazie foliculară reactivă
- Sindromul Rosai-Dorfman - histiocitoza sinusoidală
- MCD cu HHV8 asociat
- MCD negativ pentru HHV8/idiopatică
- Castleman Oligocentric

Prognostic și evoluție

UCD este considerată o afecțiune benignă, iar rezecția completă este aproape întotdeauna curativă. Supraviețuirea după rezecție completă: 90% la 3 ani și 81% la 5 ani. Rata mortalității globale Mortalitatea la 10 ani a fost de doar 4%.

Recăderi: rare - legate de o rezecție incompletă inițială sau de ganglioni omiși la evaluarea inițială.

MCD HHV8 – (iMCD)

Au fost descrise mai multe tipare de progresie a bolii

- formă indolentă poate persista luni până la câțiva ani fără agravare.
- O formă episodică, recurentă, poate fi agresivă pentru o perioadă scurtă și apoi poate intra în remisiune spontan sau ca răspuns la tratament, pentru a recidiva ulterior.
- O formă rapid progresivă, care poate duce la deces în câteva săptămâni. Această formă este mai frecventă în cazurile de iMCD cu caracteristici clinice TAFRO.

A fost propus un **scor prognostic (iMCD-IPD)** care stratifică pacienții în una dintre trei grupe de risc, cu rezultate mai nefavorabile asociate cu un număr mai mare dintre următoarele cinci variabile clinice:

- vârstă >40 de ani,
- subgrupul cu variantă plasmocitară,
- hepatomegalie și/sau splenomegalie,
- anemie severă (<8 g/dL) și revărsat pleural.

Prognosticul MCD netratate este rezervat. Supraviețuirea globală la cinci ani variază între 55 și 77%.

MCD HHV-8 +

- formă indolentă persista luni până la câțiva ani fără agravare, mai frecvent la pacienții HIV –
- formă episodică, recurentă, poate fi agresivă pentru o perioadă scurtă și apoi poate intra în remisiune spontan sau ca răspuns la tratament, pentru a recidiva ulterior.
- formă rapid progresivă (deces în câteva săptămâni). În absența tratamentului, prognostic rezervat.

Pacienți HIV-pozitivi

- Mortalitate globală: 70–85%
- Supraviețuire mediană: 8–14 luni
- Factor de risc major pentru boala activă: nivelul plasmatic crescut al ADN HHV8

Tratament

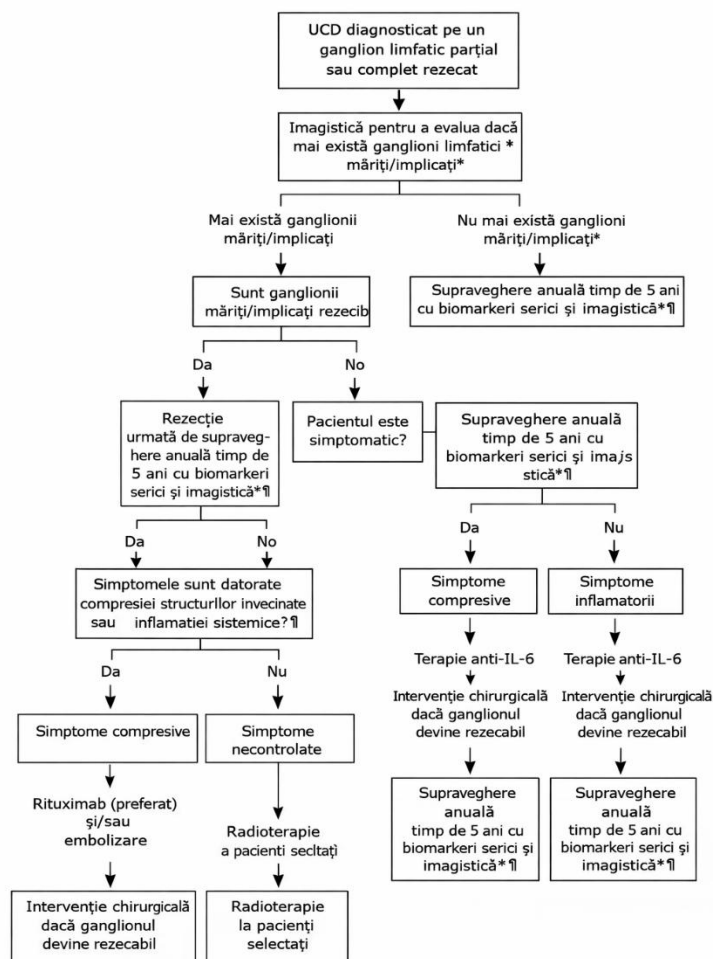
BOALA CASTLEMAN UNICENTRICĂ (UCD)

A. Boala rezecabilă

- Rezeția chirurgicală completă a ganglionului/ ganglionilor limfatici implicați.
- Curativă în marea majoritate a cazurilor.
- Simptomele sistemice și anomaliile de laborator se remit de obicei postoperator.
- Embolizarea preoperatorie poate fi luată în considerare pentru leziunile mari, hipervascularare, pentru a reduce riscul hemoragic.

B. Boala nerezecabilă

- Masă tumorală inaccesibilă chirurgical din cauza dimensiunii sau, mai frecvent, a localizării
- Asimptomatic, nerezecabil
 - Supraveghere – leziunile rămân de obicei stabile sau progresează lent.
 - Monitorizare anuală: examen clinic, teste de laborator, CT sau PET/CT
- Simptomatic, nerezecabil
 - Simptome de compresie - Terapie de primă linie: Rituximab (monoterapie).
 - Simptome inflamatorii sistemice Terapie de primă linie: Anti-IL-6 (Siltuximab sau Tocilizumab).
 - Boala refractară (după eșecul terapiei anti-IL-6 sau Rituximab) Radioterapie (30-45 Gy); Imunomodulatoare/imunosupresoare (utilizate în iMCD): corticosteroizi, ciclosporină A, sirolimus, chimioterapie



* Obligatorii: hemoleucogramă, VSH, proteina C reactivă serică, IL-6 seric dozate la 3 luni timp de 5 ani.
 † Imagistică preferată: CT în fiecare an. Imagistică poate fi redusă odată cu stabilizarea pacienților: VSH = viteză de sedimentare a heaic; veza de sedimentare a hematiliilor

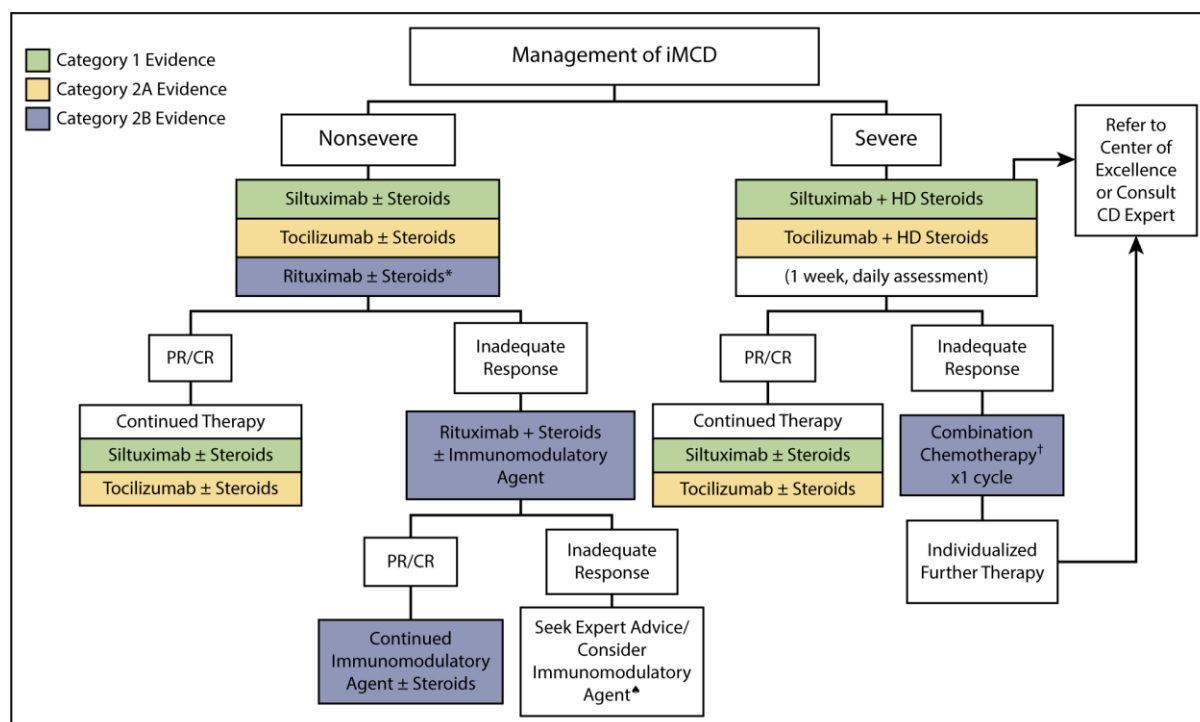
MCD HHV8 – (iMCD)

Managementul pacienților cu iMCD fără sindrom POEMS

Tratamentul de primă linie: terapia anti-IL-6. Siltuximab (anticorp monoclonal anti-IL-6) 11 mg/kg IV la fiecare 3 săptămâni sau Tocilizumab (anticorp anti-receptorul IL-6) 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni. Siltuximab este singurul agent cu aprobare specifică pentru iMCD.

Tratament de linia a 2-a (forme refractare/severe): Rituximab (monoterapie sau în asociere cu corticoterapie), Sirolimus (inhibitor mTOR, eficacitate demonstrată recent în iMCD), corticoterapie în doze mari (dexametazonă), chimioterapie de tip limfom (R-CHOP, R-CVP, R-VDT-PACE) în formele severe.

Tratament de linia a 3-a: Transplant autolog de celule stem (ASCT) pentru cazurile refractare severe, terapii experimentale (inhibitori JAK, anti-IL-1, bortezomib).



- **Grade 1 evidence** (green boxes) consists of randomised controlled trials
- **Grade 2A evidence** (yellow boxes) consists of non-randomised controlled trials
- **Grade 2b evidence** (blue boxes) consists of case reports and case series [van Rhee 2118b, 2119b]

MCD HHV+

Tratamentul de primă linie: Rituximab 375 mg/m² IV, săptămânal, 4 administrări (ciclurile 1-4). Rituximab este extrem de eficient, cu rate de răspuns de peste 80%. Dacă pacientul este HIV-pozitiv, se asociază obligatoriu terapia antiretrovirală (ART).

Forme severe/refractare: Rituximab + Etoposid 150 mg/m²/săptămână. În caz de eșec, se pot lua în considerare: chimioterapie de tip limfom (R-CHOP, R-CVP), valganciclovir (activ pe HHV-8), sau interferon alfa pegylat.

Monitorizarea: încărcătura virală HHV-8 periodic, hemogramă, CT la 3–6 luni.

SITUATII PARTICULARE:

iMCD-TAFRO

Fenotipul TAFRO (trombocitopenie, anasarcă, febră, fibroză reticulinică/insuficiență renală, organomegalie) are o evoluție mai agresivă și necesită frecvent tratament intensiv precoce. Se recomandă inițierea rapidă a terapiei anti-IL-6, eventual în asociere cu corticoterapie în doze mari. Cazurile refractare pot necesita sirolimus, chimioterapie sau ASCT.

Boala Castleman și sarcina

Datele sunt extrem de limitate. Siltuximab și tocilizumab nu sunt recomandate în sarcină din cauza datelor insuficiente de siguranță. În cazul UCD diagnosticată în sarcină, se recomandă monitorizare și amânarea intervenției chirurgicale după naștere, dacă este posibil. Pentru iMCD cu evoluție severă, decizia terapeutică se ia multidisciplinar (hematolog, obstetrician).

Managementul pacienților cu MCD cu sindrom POEMS

Tratamentul este axat pe tratarea sindromului POEMS. MCD este considerată o constatare secundară în aceste cazuri, iar tratamentele tradiționale direcționate către iMCD sunt de obicei ineficiente în aceste cazuri.

Managementul MCD cu sarcom Kaposi (KS) asociat: Regim preferat: Rituximab (4 săptămâni) + doxorubicină (la 3 săptămâni până la controlul KS). Atenție: Rituximabul singur poate exacerba leziunile de KS. Doxorubicina previne acest risc și tratează KS. Lipsă răspuns: Se pot adăuga etoposid sau tocilizumab.

Evaluarea răspunsului la tratament

Pentru UCD, răspunsul la tratament se evaluează prin: imagistică (CT sau PET-CT) la 3–6 luni postoperator și bilanț biologic (normalizarea markerilor inflamatori, a hemogramei și a albuminei).

Pentru iMCD, criteriile de răspuns propuse de Fajgenbaum et al. sunt:

Răspuns	Definiție
Remisie completă	Normalizarea completă a anomaliilor biologice (CRP, hemogramă, albumină) și imagistice (dispariția adenopatiilor și a organomegaliei), și rezoluția simptomelor
Remisie parțială	Ameliorarea, dar nu normalizarea completă, a anomaliilor biologice și/sau imagistice, cu ameliorarea simptomelor
Boală stabilă	Fără ameliorare semnificativă, dar fără progresie
Boală progresivă	Agravarea parametrilor biologici și/sau imagistici, creșterea adenopatiilor, apariția de noi simptome sau complicații

Evaluarea răspunsului se face la 3–6 luni de la inițierea terapiei, apoi la fiecare 6 luni. CRP-ul este monitorizat la fiecare administrare de siltuximab/tocilizumab. Se precizează că sub terapia anti-IL-6, CRP poate fi fals normalizat, nereprezentând un marker fiabil de activitate a bolii.

Monitorizare pe termen lung

Subtip	Frecvența monitorizării	Investigații
UCD post-rezecție	La 6 luni, apoi anual, minimum 5 ani	Examen clinic, biologie (CRP, hemogramă), imagistică (CT)
iMCD sub tratament	La fiecare administrare, apoi la 3–6 luni	Hemogramă, CRP, albumină, funcție renală, CT la 6 luni
MCD HHV-8+	La 3 luni în primul an, apoi la 6 luni	Hemogramă, CRP, încărcătura virală HHV-8, CT, screening limfom

La toți pacienții cu MCD, se recomandă screening periodic pentru amiloidoză (proteinurie, funcție renală) și pentru transformare limfomatoasă (biopsia oricărei adenopatii nou apărute sau rapid progresive).

Bibliografie

- [1] Fajgenbaum D.C., Uldrick T.S., Bagg A. et al., „International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease”, *Blood*, 2017, 129(12), pp. 1646–1657.
- [2] Oksenhendler E. et al., „Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Maladie de Castleman”, Haute Autorité de Santé, France, 2022.
- [3] Dispenzieri A., Fajgenbaum D.C., „Overview of Castleman disease”, *Blood*, 2020, 135(16), pp. 1353–1364.
- [4] van Rhee F., Voorhees P., Dispenzieri A. et al., „International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease”, *Blood*, 2018, 132(20), pp. 2115–2124.
- [5] Gérard L., Berezne A., Galicier L. et al., „Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease”, *J Clin Oncol*, 2007, 25(22), pp. 3350–3356.
- [6] Nishimoto N., Kanakura Y., Aozasa K. et al., „Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease”, *Blood*, 2005, 106(8), pp. 2627–2632.
- [7] van Rhee F., Wong R.S., Munshi N. et al., „Siltuximab for multicentric Castleman’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial”, *Lancet Oncol*, 2014, 15(9), pp. 966–974.
- [8] Bower M., Newsom-Davis T., Naresh K. et al., „Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman’s disease”, *J Clin Oncol*, 2011, 29(18), pp. 2481–2486.
- [9] Szalat R., Munshi N.C., „Diagnosis of Castleman disease”, *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1), pp. 53–67.
- [10] Iwaki N., Fajgenbaum D.C., Nabel C.S. et al., „Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease”, *Am J Hematol*, 2016, 91(2), pp. 220–226.
- [11] Pierson S.K., Shenoy S., Oromendia A.B. et al., „Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease”, *Blood Adv*, 2021, 5(17), pp. 3445–3456.
- [12] Liu YT, Gao YH, Zhao H, Zhang MY, Duan MH, Li J, Zhang L. Sirolimus is effective for refractory/relapsed idiopathic multicentric Castleman disease: A single-center, retrospective study. *Ann Hematol*. 2024 Oct;103(10):4223-4230. doi: 10.1007/s00277-024-05783-z. Epub 2024 May 1. PMID: 38691144.
- [13] Qasim J, Ramasamy K. Castleman disease. *Reumatologia*. 2025 Jun 20;63(3):141-143. doi: 10.5114/reum/205807. PMID: 40678025; PMCID: PMC12264730
- [14] HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease - UpToDate
- [15] HHV-8/KSHV-associated multicentric Castleman disease - UpToDate
- [16] Unicentric Castleman disease - UpToDate
- [17] Pathology Outlines - Castleman disease