

Castlemanova choroba: Skrytá hrozba mezi námi

Dominika Ěcsiová

Castlemanova nemoc je vzácné a závažné onemocnění lymfatického systému. Vyznačuje se nadměrným zvětšením lymfatických uzlin, laboratorními abnormalitami a může vést k těžkým komplikacím. Navzdory své závažnosti je často diagnostikována nesprávně nebo pozdě kvůli překrývání příznaků s jinými onkologickými a autoimunitními onemocněními. Tento článek poskytuje podrobný přehled epidemiologie, patofyziologie a současných léčebných strategií idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci (iMCD) včetně inovativních cílených terapií.

Obecný rámec problematiky

Poprvé byla Castlemanova nemoc popsána Benjaminem Castlemanem v roce 1954, multicentrická forma byla identifikována až v roce 1978.¹

Castlemanova nemoc představuje spektrum neklonálních lymfoproliferativních onemocnění se společnou histopatologií. Jedná se o vzácné a často zničující onemocnění, které může způsobit dysfunkci více orgánů. Multicentrická forma je obzvláště prognosticky nepříznivá, necelá polovina léčených pacientů nemá dostatečnou léčebnou odpověď na první linii terapie a třetina pacientů s idiopatickou formou nemoci umírá do pěti let od stanovení diagnózy.²

Patogeneze onemocnění není zcela objasněna, existují pouze teorie jejího vzniku. Jsou známy tři hlavní hypotézy patogeneze, které vysvětlují různé možné mechanismy vedoucí k rozvoji tohoto onemocnění.

První je virová hypotéza: Tato teorie předpokládá, že přítomnost specifických virů způsobuje hypercytokinémii prostřednictvím signalizace interleukinu 6 (IL-6). IL-6 je prozánětlivý cytokin, který hraje klíčovou roli v imunitní odpovědi a jeho nadprodukce může vést k nekontrolovanému růstu lymfatických uzlin a k zánětlivým reakcím.¹

Další je hypotéza paraneoplastického syndromu: Podle této hypotézy jsou prozánětlivé cytokiny uvolňovány v důsledku přítomnosti benigního nebo maligního nádoru.

Nádory mohou indukovat produkci těchto cytokinů, což vede k systémovým zánětlivým odpovědím a patologickým změnám v lymfatické tkáni.³

Poslední zvažovanou je autoimunitní hypotéza: Třetí teorie navrhuje, že hypercytokinémie je způsobena antigen prezentujícími buňkami a autoprotilátkami. Tento mechanismus zahrnuje abnormální aktivaci imunitního systému, kde vlastní imunitní buňky těla napadají zdravé tkáně, což vede k chronickému zánětu a proliferaci lymfatických buněk.³

Každá z těchto hypotéz přispívá k našemu porozumění komplexní patogenezi Castlemanovy nemoci a může mít významné dopady na diagnostiku a léčbu tohoto onemocnění.

Klinické spektrum Castlemanovy nemoci

Castlemanova nemoc se dělí na dvě hlavní formy: unicentrickou a multicentrickou, přičemž každá má své specifické klinické a patologické charakteristiky.

Unicentrická forma (UCD) postihuje pouze jednu lymfatickou uzlinu nebo region a je charakterizována lokalizovanou lymfadenopatií. Velmi často je asymptomatická a může být náhodně objevena během vyšetření z jiných důvodů. Typicky chybějí systémové příznaky, které jsou

přítomny u multicentrické formy. Při sledování 404 pacientů s unicentrickou formou byly jako nejčastější místa postižení určeny mediastinum (29 %), krk (23 %), břicho (21 %) a retroperitoneum (17 %).⁴ Chirurgická resekce postižené uzliny je obvykle kurativní. U 10–13 % pacientů je lymfadenopatie neresekovatelná nebo po excizi dojde k recidivě a měla by být v takovém případě léčena jako multicentrická forma nemoci.⁵ Při absenci jiných známek onemocnění může být zvolena strategie „watch and wait“ nebo jiné intervence, jako je radioterapie.

Multicentrická forma (MCD) zahrnuje více lymfatických uzlin v různých oblastech těla a je spojena s výraznými systémovými příznaky, jako jsou horečka, noční pocení, úbytek hmotnosti a únava. MCD může být dále rozdělena na několik podtypů.

HHV-8 asociovaná MCD: Tato forma je spojena s infekcí virem lidského herpesviru 8 (HHV-8) a často postihuje osoby s oslabeným imunitním systémem, jako jsou pacienti s HIV (virus lidské imunodeficiency). Léčba zahrnuje antiretrovirovou terapii a antivirotika.⁶

MCD spojená s POEMS syndromem: POEMS je zkratka pro polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatií a kožní změny. Tento syndrom je asociován s multicentrickou Castlemanovou nemocí a vyžaduje komplexní přístup k léčbě.⁷

Idiopatická MCD (iMCD): Tento podtyp nemá známou virovou etiologii a může být dále rozdělen na subtyp TAFRO (trombocytopenie, anasarka, febrilie, retikulinní fibróza a organomegalie) a iMCD NOS (nespecifikovaný podtyp).^{8,9} iMCD představuje závažnou formu s různorodými klinickými projevy a vyžaduje specifickou léčbu, která může zahrnovat imunoterapii a inhibitory IL-6.¹⁰

Toto rozdělení Castlemanovy nemoci umožňuje přesnější diagnostiku a léčbu na základě specifických charakteristik každého typu, což může vést ke zlepšení klinických výsledků a prognózy pacientů.

Diagnostika multicentrické Castlemanovy nemoci

Multicentrická Castlemanova choroba postihuje více skupin lymfatických uzlin, nejčastěji v oblasti krku, mediastina, axil a retroperitonea. Častěji bývá provázána rozmanitými symptomy, včetně krvácivých příznaků při trombocytopenii, anemického syndromu při anémii a B symptomů (febrilie, noční pocení, hmotnostní úbytek). Idiopatická multicentrická Castlemanova choroba tvoří více než 50 % případů MCD a není asociovaná se známou virovou infekcí HIV nebo HHV-8. Pacienti s touto formou onemocnění vykazují odlišné léčebné odpovědi ve srovnání s non-idiopatickou MCD.¹¹

Non-idiopatická MCD je často sekundární k infekci HIV nebo HHV-8 a může být součástí POEMS syndromu. V rámci Castlemanovy choroby se jedná o zvláště závažnou manifestaci, která může komplikovat průběh onemocnění. Diagnostika POEMS syndromu u Castlemanovy nemoci vyžaduje pečlivé hodnocení typických příznaků a potvrzení etiopatogeneze onemocnění, což může být komplikováno častým úvodním těžkým rozpoznáváním těchto příznaků

a zaměřováním za jiné neurologické poruchy nebo jiná interní onemocnění. Důležité je zaměřit se na typické znaky a použití sofistikovaných diagnostických metod, včetně biopsie a zobrazovacích vyšetření, pro potvrzení diagnózy. Léčba zahrnuje radioterapii, chemoterapii zaměřenou na plazmocelulární dyskrázii a symptomatický management periferní neuropatie.¹²

Pro diagnózu a hodnocení Castlemanovy nemoci se doporučuje řada vyšetření zahrnujících jak základní, tak doplňkové testy, které jsou užitečné za určitých okolností.

Základní vyšetření:

- **Fyzikální vyšetření:** Zvláštní pozornost je věnována oblastem lymfatických uzlin, včetně uzlin Waldeyerova okruhu, a velikosti jater a sleziny.
- **Anamnéza** se zaměřením na přítomnost B příznaků, hodnocení celkového zdravotního stavu a schopnosti provádět běžné denní činnosti.
- **Krevní obraz s mikroskopickým diferenciálním rozpočtem bílých krvinek** k vyloučení jiné malignity, která může mít podobné příznaky.
- **Komplexní metabolický panel:** Testy na hodnocení metabolických funkcí, včetně hladiny elektrolytů, glukózy a funkce ledvin.
- **LDH, C-reaktivní protein, markery nádorového rozpadu.**
- **Beta-2-mikroglobulin, elektroforéza sérových proteinů a elektroforéza moči s imunofixací, sérové lehké řetězce, kvantitativní imunoglobuliny:** Testy na hodnocení bílkovin a imunitních funkcí.
- **Testování na HIV, HHV8, hepatitidu B, hepatitidu C, EBV a CMV:** Virologické testy pro zjištění možných infekcí.
- **PET/CT vyšetření (preferováno) nebo CT hrudníku, břicha a pánve s kontrastem:** Zobrazovací techniky pro diagnostiku a hodnocení rozsahu onemocnění a také k určení vhodné uzliny k diagnostické exstirpaci.
- **Těhotenský test u pacientek v plodném věku:** Pokud je plánována chemoterapie nebo radioterapie.

Užitečné za určitých okolností:

- **Biopsie kostní dřeně a aspirát:** Zvláště u pacientů s TAFRO syndromem pro hodnocení retikulinní fibrózy kostní dřeně.
- **Echokardiogram nebo MUGA scan:** Pokud je indikována léčba založená na antracyclinech.
- **Testování na IgG₄, sIL6, sIL10, VEGF, kyselinu močovou, feritin:** Doplňkové testy na zánětlivé a růstové faktory. V mnoha laboratořích nemusí být dostupné, nicméně pro diagnostiku nejsou klíčové.
- **Diskuse o zachování plodnosti:** Konzultace týkající se možnosti zachování plodnosti před zahájením léčby.

Tato vyšetření představují pouze jednu část celkového diagnostického procesu. Zásadní význam má přítomnost specifických histologických změn, které společně s klinickým obrazem a laboratorními výsledky tvoří základ pro přesnou diagnostiku a efektivní řízení léčby Castlemanovy nemoci.¹³

Studie uvádí, že diferenciální diagnostika Castlemanovy nemoci je náročná kvůli překrývání klinických projevů

s jinými onemocněními, jako jsou infekce, autoimunitní choroby a maligní nádory. To vede k tomu, že mnoho případů je původně mylně diagnostikováno jako jiné nemoci. Přesné procento chybné diagnózy se může lišit v závislosti na typu nemoci.¹⁴

Léčba MCD asociované s HIV nebo HHV-8

Pro léčbu multicentrické Castlemanovy nemoci spojené s HIV nebo HHV-8 se doporučuje komplexní přístup zahrnující imunoterapii a antiretrovirovou terapii. Důležité je, že u pacientů s HIV je prioritní zahájení kombinované antiretrovirové terapie. Pro samotné léčení MCD je obvyklé použití rituximabu, což je monoklonální protilátka proti CD20. Může být podáván samostatně nebo v kombinaci s liposomálním doxorubicinem nebo prednisonem. Tento režim je zvláště účinný vzhledem k jeho schopnosti cílit na patologické B buňky, které jsou běžně přítomny u této formy MCD. U pacientů, kteří jsou pozitivní na HHV-8, ale nemají HIV, může být využit podobný léčebný režim. Rituximab je často kombinován s chemoterapií pro zvýšení účinnosti léčby, což může zahrnovat režimy jako CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison) pro řešení agresivnějších případů.¹⁵

Léčba idiopatické MCD

Idiopatická MCD je forma nemoci bez známé infekční etiologie, jako je HHV-8 nebo HIV, a vyžaduje odlišný přístup. U těchto pacientů je často používán siltuximab, monoklonální protilátka proti IL-6, který hraje klíčovou roli v patogenezi nemoci tím, že stimuluje zánětlivou reakci a růst lymfoidních buněk. Siltuximab se ukázal být účinným ve stabilizaci nemoci a zmírnění příznaků.^{16,17} Další léčebné možnosti zahrnují rituximab, thalidomid, cyklofosfamid a prednison a mohou být použity samostatně nebo v kombinaci v závislosti na závažnosti onemocnění a léčebné odpovědi.¹⁸

Donedávna neexistovala žádná diagnostická kritéria ani léčebné možnosti. Idiopatická MCD je vzácné onemocnění s roční incidencí ve Spojených státech nižší než 1 000 pacientů.¹⁹ V České republice není přesný počet sledován, můžeme se o něm pouze dohadovat. Nedostatek údajů z reálné praxe ztěžuje přístup k informacím o léčebných odpovědích u pacientů mimo klinické studie. Diagnostika je obtížná pro symptomy překrývající se s jinými malignitami, autoimunitními nemocemi a infekcemi. Zásadní je správný diagnostický postup, včetně excize celé lymfatické uzliny pro histopatologické vyšetření a komplexní klinické a laboratorní vyšetření pacienta.¹³

Časté klinické příznaky:

Systematický přehled, který identifikoval 128 pacientů s potvrzenou idiopatickou multicentrickou Castlemanovou nemocí, analyzoval běžné klinické příznaky a časté projevy:

- Generalizovanou lymfadenopatii mělo 100 % pacientů.
- Flu-like syndromem – febriliemi – trpělo 26–52 % pacientů.

- Noční pocení bylo pozorováno u 10–62 % pacientů.
- Nezamýšlený úbytek hmotnosti udávalo 16–72 % pacientů.
- Edém, ascites a anasarka byly doloženy u 23–78 % pacientů.
- Hepato- a/nebo splenomegalie byla diagnostikována u 33–78 % pacientů.²

Život ohrožující příznaky:

- Anasarka a pancytopenie;
- Neurologické příznaky: kóma, křeče, cévní mozkové příhody;
- Multiorgánové selhání;
- Nedávná analýza 31 pacientů ukázala progresi u všech neléčených pacientů (8 z 8).⁸

U idiopatické formy nemoci existuje trojnásobně zvýšené riziko přítomnosti malignity, především lymfomu.³

Léčebný algoritmus pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu nemoc

Pro dysregulaci produkce IL-6 je doporučena anti-IL-6 terapie jako léčba první volby. Siltuximab je doporučen jako první linie léčby mírné i závažné iMCD.^{10,20}

Tocilizumab není schválen pro léčbu, nicméně jeho podání bylo sledováno v zemích, kde siltuximab není dostupný.²¹

Rituximab se doporučuje jako druhá linie po selhání terapie IL-6 a může být kombinován se steroidy nebo imunomodulačními/imunosupresivními látkami. Může to být alternativní možnost pro některé mírné formy nemoci bez výrazné symptomatologie způsobené nadprodukcí IL-6 nebo při rozvoji alergické nebo infuzní reakce po podání anti-IL-6 terapie. Rituximab obvykle neposkytuje dlouhodobou kontrolu nemoci.²²

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii anti-IL-6 lze vyzkoušet kombinovanou chemoterapii.¹⁸ Steroidy jsou užitečnou doplňkovou terapií a dávku lze upravit podle závažnosti onemocnění, ale nedoporučují se jako samostatná léčba.¹³

Prodloužení celkového přežití pacientů je spojeno s častějším používáním cílené terapie.

Historické studie a nedávná analýza pacientů s idiopatickou formou nemoci léčených tradiční a necílenou terapií ukazují průměrné pětileté přežití 65 %.²³ Naproti tomu nedávná studie u pacientů s idiopatickou formou nemoci léčených cílenou léčbou anti-IL-6 prokázala pětileté přežití u 96,4 %. Takto léčení pacienti vykazují i delší dobu do progresu onemocnění.²⁴ Terapie anti-IL-6 monoklonální protilátkou vykazuje u 43 % pacientů dosažení kompletních remisí a u 85 % stabilizaci klinických projevů onemocnění.²⁵

Závěr

Castlemanova nemoc je často obtížně diagnostikovatelná kvůli své heterogenitě a překrývání příznaků s jinými

nemocemi, jako jsou infekce, autoimunitní onemocnění a maligní nádory. Tento fakt vede k tomu, že mnoho případů je v úvodu mylně diagnostikováno. Diferenciální diagnostika je náročná a vyžaduje komplexní přístup zahrnující histopatologii, laboratorní testy a zobrazovací techniky. Tyto kroky jsou klíčové pro správné určení diagnózy a efektivní léčbu, což může výrazně zlepšit prognózu pacientů. Dodržení diagnostických postupů a zvýšení povědomí o Castlemanově nemoci mezi lékaři jsou nezbytné

k minimalizaci rizika chybných diagnóz a k zajištění včasné a správné léčby.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a programem Cooperatio, vědní oblast ONCO

MUDr. Dominika ěsiová

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
E-mail: ecsiovd@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020;135:1353–1364. doi: 10.1182/blood.2019000931
2. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol* 2016;3:e163–175. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00006-5. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27063975.
3. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014;123:2924–2933. doi: 10.1182/blood-2013-12-545087. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24622327.
4. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012;255:677–684. doi: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc. PMID: 22367441.
5. Mohan M, Meek JC, Meek ME, et al. Combinatorial treatment for unresectable unicentric Castleman disease. *Eur J Haematol* 2021;107:484–488. doi: 10.1111/ejh.13685. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34242421.
6. Barlingay C, Findakly D, Hartmann C, Amar S. The Potential Clinical Benefit of Tocilizumab Therapy for Patients with HHV-8-infected AIDS-related Multicentric Castleman Disease: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2020;12:e7589. doi: 10.7759/cureus.7589. PMID: 32399323; PMCID: PMC7212740.
7. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol* 2010;89:217–219. doi: 10.1007/s00277-009-0795-6. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19636554.
8. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016;91:220–226. doi: 10.1002/ajh.24242. PMID: 26805758.
9. Nishimura Y, Hanayama Y, Fujii N, et al. Comparison of the clinical characteristics of TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease in general internal medicine: a 6-year retrospective study. *Intern Med J* 2020;50:184–191. doi: 10.1111/imj.14404. PMID: 31211492.
10. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol* 2020;7:e209–e217. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30257-1. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027862.
11. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017;129:1646–1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087540; PMCID: PMC5364342.
12. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:812–827. doi: 10.1002/ajh.25495. Epub 2019 May 23. PMID: 31012139.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Castleman Disease [Internet]. Version 1.2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/castleman.pdf
14. Hu S, Li Z, Wang H, et al. Clinical features and treatment outcomes of Castleman disease in children: a retrospective cohort in China. *Eur J Pediatr* 2023;182:5519–5530. doi: 10.1007/s00431-023-05235-2. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37782352; PMCID: PMC10746570.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: HIV-Related Cancer [Internet]. Version 1.2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf
16. Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:23–36. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.003. PMID: 29157617.
17. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* 2014;2:288–294. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022. PMID: 24764575.
18. Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2018;97:1641–1647. doi: 10.1007/s00277-018-3347-0. Epub 2018 May 7. PMID: 29732477.
19. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2020;4:6039–6050. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334. PMID: 33284946; PMCID: PMC7724917.
20. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2022;6:4773–4781. *Blood Adv* 2023;7:1604–1605. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010152. Erratum for: doi: 10.1182/bloodadvances.2022007112. PMID: 37097712; PMCID: PMC10173730.
21. Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, et al. Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Intern Med* 2013;52:1503–1507. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.52.9482. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23812199.
22. Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M, et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol* 2012;158:421–423. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09157.x. Epub 2012 May 14. PMID: 22583139.
23. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012;87:997–1002. doi: 10.1002/ajh.23291. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22791417; PMCID: PMC3900496.
24. Sitenga J, Aird G, Ahmed A, Silberstein PT. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient Relat Outcome Meas* 2018;9:35–41. doi: 10.2147/PROM.S140011. PMID: 29391839; PMCID: PMC5769562.
25. Brandstadter JD, Fajgenbaum DC. How we manage idiopathic multicentric Castleman disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2022;20:564–571. PMID: 36125948; PMCID: PMC9584165.

Na základě rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv je ze zdravotního pojištění od října 2024 hrazen přípravek Sylvant.