

OLGU SUNUMU

Tekrarlayan reaktif lenfadenopatili bir olguda Castleman hastalığı

Castleman's disease in a patient with recurrent reactive lymphadenopathy

Dr. Özgül TOPAL, Dr. Necat ALATAŞ, Dr. Seyra ERBEK, Dr. Selim Sermed ERBEK, Dr. Emine TOSUN¹

Castleman hastalığı progresif benign lenf nodu hiperplazileriyle seyreden nadir bir hastalıktır. Daha çok mediasten tutulumlarıyla karşımıza çıkar. Boyun tutulumu yaklaşık %6 oranındadır. Bu yazıda, boyunun sol tarafında giderek büyüyen şişlik şikayeti ile başvuran 28 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Daha önce tanısız amaçlı eksizyonel lenf nodu biyopsisi öyküsü olan hastanın histopatolojik tanısı reaktif lenfadenopati idi. Kliniğimizde ikinci kez yapılan lenf nodu eksizyonel biyopsisinde Castleman hastalığı tanısı kondu. Nadir görülmekle birlikte boyunda tekrarlayan lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında bu hastalık da akılda tutulmalıdır. Gerektiğinde lenf nodu biyopsilerinin tekrarlanması (mümkünse en büyük lenf nodundan başlanarak) hastalığın tanısını kolaylaştırabilir.

Anahtar Sözcükler: Tanı, ayırıcı; dev lenf nodu hiperplazisi; baş-boyun neoplazileri; boyun/patoloji.

Castleman's disease is an uncommon benign disorder associated with progressive lymph node enlargement. It most commonly involves the mediastinum and involvement of the neck accounts for 6%. A 28-year-old male presented with a progressively enlarging left-sided neck mass. He had a history of excisional lymph node biopsy that yielded a histopathologic diagnosis of reactive lymphadenopathy. In our clinic, a repeat excisional biopsy was performed and the diagnosis was made as Castleman's disease. Although it is an uncommon cause of lymphadenopathy in the neck, Castleman's disease should be considered in the differential diagnosis of recurring lymphadenopathies. Repeated excisional biopsies may be necessary (from the largest lymph node when possible) to uncover the disease.

Key Words: Diagnosis, differential; giant lymph node hyperplasia; head and neck neoplasms; neck/pathology.

Castleman hastalığı (CH) benign lenf nodu hiperplazileriyle seyreden nadir bir hastalıktır. İlk olarak 1956 yılında Dr. Benjamin Castleman tarafından "timomaya benzer lokalize mediastinal lenf nodu hiperplazisi" olarak tarif edilmiştir. Bu hastalık, anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi, dev lenf nodu hiperplazisi, lenfoid hemartoma ve benign dev lenfoma gibi birçok şekilde isimlendirilmektedir. Histopatolojik olarak hiyalen vasküler,

plazma hücreli ve mikst tip olmak üzere üç ayrı gruba ayrılır. Klinik olarak da lokalize ve multisentrik şekillerde görülebilir. Lokalize formda tek bir lenf nodu veya lenf zinciri tutulmuştur. En sık, lokalize hiyalen vasküler tip (%72) görülür; bunu sırasıyla, daha agresif seyreden ve sıklıkla ateş, organomegali gibi sistemik bulguların eşlik ettiği lokalize plazma hücreli (%18) ve multisentrik plazma hücreli (%10) tipler izler.^[1]

♦ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Patoloji Anabilim Dalı (Departments of Otolaryngology and Pathology, Medicine Faculty of Başkent University), Konya, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 10 Ocak 2007 (Received - January 10, 2007). Düzeltme isteği - 5 Nisan 2007 (Request for revision - April 5, 2007). Yayın için kabul tarihi - 11 Nisan 2007 (Accepted for publication - April 11, 2007).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Necat Alataş, Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, 42080 Selçuklu, Konya, Turkey. Tel: +90 332 - 257 06 06 Faks (Fax): +90 332 - 257 06 37 e-posta (e-mail): necat66@yahoo.com

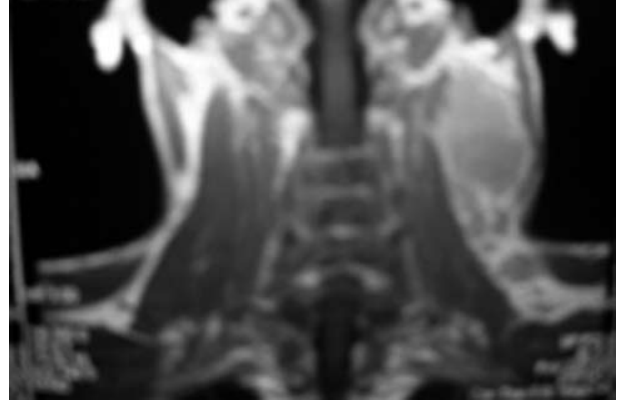
Histopatolojik olarak, lenf nodunda çok sayıda küçük, orta boy germinal folikül içerir. Tipik olarak germinal foliküllerde hiyalinize kapiller proliferasyonlar ve konsantrik olarak yerleşerek "mantle zone" bölümünü oluşturan lenfositler bulunur. İnterfoliküler boşluklarda artmış vaskülarizasyon dikkat çeker. Plazma hücreli varyantta plazma hücreleri interfoliküler boşluklarda yoğun olarak bulunur ve germinal merkezleri konsantrik olarak çevreler, damarlanma artışı pek gözlenmez.

Bu yazıda, hiyalen vasküler tip Castleman hastalığı tanısı konan bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

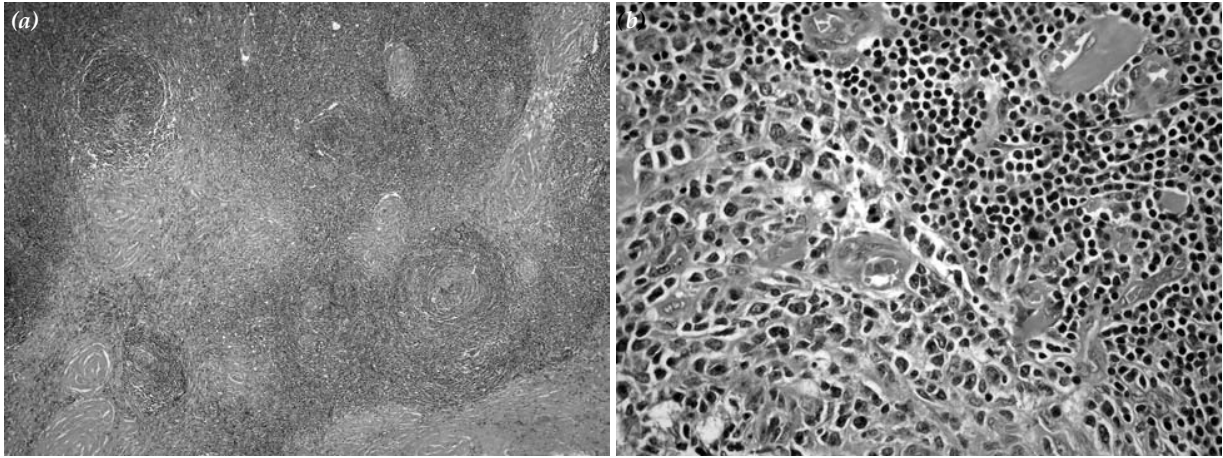
Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, boynun sol tarafında bir yıldır giderek artan şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta, aynı şikayetle 11 ay önce başka bir merkeze başvurmuş, o dönemde çekilen boyun bilgisayarlı tomografisinde (BT) ve boyun manyetik rezonans görüntüleme (Şekil 1) "sol servikal zincirde en büyüğü 4.5x4 cm boyutlarında multipl lenfadenopatiler" görülerek lenfoma ötanısıyla abdomen ve toraks BT'leri çekilmiş, sonuçlar normal bulunmuştu. Aynı dönemdeki mikrobiyolojik ve immünolojik incelemelerde, brusella aglutinasyon testi negatif, CMV IgM negatif, IgG pozitif, Epstein-Barr virüs (EBV) nükleer antijeni (EBNA) IgM ve IgG pozitif, EBV viral kapsid antijeni (VCA) IgM ve IgG negatif idi.

Aynı merkezde yapılan eksizyonel biyopside, sinüzoidal hiperplazi içeren reaktif lenf nodu saptanmıştı. Hastaya bu dönemde nonspesifik antibiyotik tedavi uygulanmış; ancak, klinik ve radyolo-



Şekil 1. Boyun manyetik rezonans görüntüsü.

jik takiplerde belirgin düzelmesi sağlanamamıştı. Başvurduğu ikinci bir merkezde klinik şüphe üzerine üç ay INH + rifampisin şeklinde antitüberküloz tedavi gören hasta, bu tedaviye de belirgin yanıt alınamaması üzerine kliniğimize başvurdu. Kulak burun boğaz muayenesi ve panendoskopisi normal olan hastanın boyun muayenesinde, sol boyunda kontur bozukluğu ve belirgin dolgunluk yapan, üzeri normal cilt ile kaplı, üzerinde önceki ameliyatta ait insizyon skarı olan, palpasyonda yarı mobil, normal kıvamlı, tüm juguler zinciri içine alan, en büyüğü yaklaşık 5x5 cm boyutlarında konglomere, birden çok lenfadenopati saptandı. Klinik sorgulamasında herhangi bir sistemik şikayet (kilo kaybı, ateş, terleme, vb.) saptanmadı. Hastanın daha önce alınan biyopsisine ait hazır preparatları getirtilerek hastanemiz patoloji bölümünce tekrar değerlendirildi. Sonucun "tanısal özellikler taşımayan reaktif görünümlü lenf nodu" olarak bildirilmesi üzerine,



Şekil 2. (a) İntrafoliküler ve interfoliküler alanlarda yaygın, belirgin postkapiller venül proliferasyonu ve odaklar şeklinde hiyalinizasyon (H-E x 5). (b) Histopatolojik bulgular (H-E x 20).

hastaya ikinci bir eksizyonel biyopsi yapılarak en büyük çaplı lenf nodunun çıkarılmasına karar verildi. Yaklaşık 5x5 cm'lik en büyük lenf nodu çıkarılarak ameliyat sırasında frozen işlemi uygulandı. Lenf nodunun frozen kesitlerinde malignite bulgusuna rastlanmaması üzerine ameliyata son verildi. Örneğin histopatolojik incelemesinde, iri germinal merkezli sayıca artmış lenfoid foliküller, intrafoliküler ve interfoliküler alanlarda yaygın, belirgin postkapiller venül proliferasyonu ve odaklar şeklinde hiyalinizasyon saptandı. Histopatolojik bulgular Castleman hastalığı hiyalen vasküler tip ile uyumlu bulundu (Şekil 2).

TARTIŞMA

Castleman hastalığı nadir görülen lenfadenopati nedenlerindedir. Kontrollü araştırmalara olanak sağlayacak geniş hasta çalışmaları oluşturulmaması nedeniyle patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. 1956 yılında Castleman tarafından ilk tanımlandığında histolojik paterni açısından kronik nonspesifik inflamatuvar bir oluşum olarak nitelendirilmiştir. Zaman içerisinde hastalarda görülen ateş ve lenfadenopati gibi sistemik semptomlar ve kronik viral enfeksiyonlarla ilişkili lenf nodu özelliklerini içeren histopatolojik görünümüne nedeniyle hastalığın etyolojisi viral stimülasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. EBV ve human herpesvirus-8 (HHV-8) suçlanan ajanlar arasındadır. HIV enfeksiyonunun yaygınlaşmasıyla, HIV ile ilişkili multisentrik CH olguları görülmeye başlanmış ve bu olgularda HHV-8'in patogeneze önemli role sahip olduğu açıklık kazanmıştır.

Histopatolojide dikkati çeken bir diğer özellik artmış damarlanmadır. Bu bağlamda anjiyogenezi tetikleyen sitokinlerden vasküler epitelyal büyüme faktörü (VEGF) ve lenfoproliferatif özellikleriyle interlökin-6 (IL-6) araştırma konusu olmuştur. Castleman hastalığı gelişiminde önemli bazı halkalar netlik kazanmamakla birlikte önerilen birleştirici bir model şu şekildedir: Başlangıç basamağı lenf nodunun 'mantle zone'undaki B hücrelerinden IL-6 üretimidir. Burada stimulus birçok olguda HHV-8 enfeksiyonu iken, kalıtımsal tanımlanamayan endojen ve eksojen faktörlerin olduğu da düşünülmektedir. IL-6'nın ve dolayısıyla VEGF'nin lokal artışı CH'ya karakteristik B hücre proliferasyonunu ve damarlanma artışını sağlamaktadır. Multisentrik hastalarda görülen sistemik semptomların dolaşımdaki IL-6, IL-6 ile uyarılmış B hücreler, aşırı antikor

üretimi veya yaygın HHV-8 enfeksiyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir.^[1]

Castleman hastalığı en sık olarak mediastinal bölgede (%86) yerleşir. Boyun tutulumu ise %6 oranında görülmektedir.^[2,3] Baş-boyun bölgesinde sıklıkla sternokleidomastoid kas derininde, arka sınırında solid kitle veya mediastinal kitlenin boyna uzanımı şeklinde görülür.^[4] Nadir de olsa boyun orta hat lezyonu şeklinde, parotis bezi, submandibüler bez ve parafarengeal bölge gibi lokalizasyonlarda da görülebilir.^[3,5,6]

Özellikle lokalize tipte başka klinik ve laboratuvar sistemik bulguların olmaması ve görüntüleme yöntemlerinin de tanısal ipuçları içermemesi nedeniyle klinik tanı mümkün değildir.^[7] Bizim hastamızda da olduğu gibi histopatolojik tanı çoğunlukla multipl biyopsiler ile mümkün olmaktadır. Bunun sebebi, histopatolojik olarak lenf nodu özelliklerinin başka hastalıklarla karışabilmesi, düzgün ortaya konmayan lenf folikülü görünümünün reaktif lenfadenopatiler ile karışmasıdır.

Genellikle asemptomatik giden ancak ileri hastalık durumlarında bası ve yer işgal eden lezyona ait bulgular veren hyalen vasküler tipe nazaran plazma hücreli CH multisentrik ve daha agresif olmasıyla dikkati çeker. Multisentrik CH daha ileri yaşlarda (40-50 yaşlar) görülürken HIV-pozitif olgularda genç yaşlarda da ortaya çıkabilir. Hastalarda çoğunlukla gece terlemeleri, ateş, kilo kaybı gibi semptomlar eşlik eder. Laboratuvar incelemede trombositopeni, anemi, hipoalbuminemi ve hiperгамaglobulinemi mevcuttur. Bu durum pansitopeni ve renal - respiratuvar organ yetmezliklerine varan şiddette de olabilir. Nadiren POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati, cilt değişiklikleri) gelişebilir. Özellikle multisentrik olgularda artmış non-Hodgkin lenfoma gelişme insidansı nedeniyle bu hastalar yakın takip altında tutulmalıdır.^[8]

Castleman hastalığı şüphesi olan hastaya yaklaşımda önerilen yol aşağıdaki gibidir:

1. Öncelikle boyun, göğüs, batin ve pelvis BT incelemeleri yapılarak hastalık yaygınlığının belirlenmesi,
2. En büyük lenf nodunu içeren eksizyonel biyopsi alınması ve bu yolla hyalen vasküler, plazma hücreli ve mikst varyant ayrımının yapılması,
3. Sistemik semptomların eşlik etmediği tüm alt tiplerde altı ayda bir görüntüleme yöntemleriyle takip,

4. Sistemik semptomların varlığında tam kan sayımı, CRP, karaciğer fonksiyon testleri, ANA, RF, HIV, IL-6, HHV-8 PCR, lenf nodu biyopsisinin CD20 immunhistokimyasal boyaması önerilir.

5. Multisentrik olgularda sistemik tarama sonuçlarına göre önerilen tedavi rejimleri katı olmamakla birlikte çeşitlidir: HHV-8 varlığında gansiklovir, interferon- α , rituximab gibi ajanlar, çeşitli organ tutulumlarının olduğu sistemik bulgularda CHOP veya CVAD şeklinde kemoterapi protokolleri önerilmektedir.^[1]

Buradan da anlaşılacağı gibi lokalize olgularda önerilen tedavi yaklaşımı cerrahi eksizyon ve aralıklı takip şeklindedir. Tam çıkarılmayan olgularda ameliyat sonrası radyoterapi de (2700-4500 cGy) tercih edilebilmektedir.^[2] Ancak kontrollü geniş hasta çalışmalarının olmaması, bu alt tipte hasta yaş ortalamasının genç olması ve hastalığın asıl olarak benign yapıda olması gibi nedenler göz önünde bulundurulduğunda radyoterapinin uzun dönem komplikasyonları açısından endikasyonu iyi planlanarak eklenmesi gerekmektedir. Multisentrik olgularda multidisipliner yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Ancak yine de prognoz lokalize formlara göre oldukça kötüdür. Renal, pulmoner komplikasyonlar, septik olaylar, Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma gelişim riskleri mortalite oranlarını artırmaktadır. Bu olgularda ortalama hayatta kalım süresi 14-30 ay arasındadır.^[9]

Nadir görülen bu hastalık ile ilgili açıklığa kavuşmamış pek çok konu vardır. Hastalığın etyolojisinde HHV-8 virüsünün rolü nedir? Hastalık neden HHV-8 ile enfekte nüfusun küçük bir kısmında oluşur? HHV-8 ile enfekte olmayan olgularda IL-6 ve anjiyogenezi tetikleyen faktörler nelerdir? Hastalığın lokalize veya multisentrik olmasında belirleyici

mekanizmalar nelerdir? Nükslerin temeli nedir ve klinik olarak öngörülebilir mi? Tedavi rejimlerinin karşılaştırmalı sonuçları nelerdir? Hastalarda gelişen malign transformasyonlar engellenebilir mi? Tüm bunların yanıtlarını ararken, öncelikle gözden kaçan ya da tanı konulamayan hasta grubunun önüne geçilmelidir. Bu da ancak boyunda lenfadenopatiler ile gelen hastada hem klinisyen hem de patoloğun CH ön tanısını akılda tutması ve patolojik boyuttaki nükseden reaktif lenfadenopatilerde ısrarcı davranarak gerekirse tekrarlayan lenf nodu biyopsileri alınması (mümkünse en büyük lenf nodundan) ile mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005;129:3-17.
2. Sherman JA, Birtwhistle CJ, Davies HT. A rapidly expanding lesion in the neck: unusual presentation of Castleman's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:458-60.
3. Dursun E, Albayrak L, Sağsözlü S, Korkmaz H, Eryılmaz A. Castleman's disease of the parotid: a case report. *KBB-Forum* 2006;5:88-90.
4. İnci E, Mamak A, Dereköylü L, Güvenç MG, Cansız H, Akı H. Hyalen vasküler Castleman hastalığı: olgu sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003;41:158-61.
5. Bond SE, Saeed NR, Palka I, Carls FP. Castleman's disease presenting as a midline neck mass. *Br J Plast Surg* 2003;56:62-4.
6. Sanchez-Cuellar A, de Pedro M, Martin-Granizo R, Berguer A. Castleman disease (giant lymph node hyperplasia) in the maxillofacial region: a report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:228-31.
7. Wen L, Zhang D, Zhang ZG. CT characteristics of cervical Castleman's disease. *Clin Imaging* 2005;29:141-3.
8. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol* 2004;43:698-704.
9. 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.