

## MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞI VE PROTEİNÜRİ; 12 YAŞINDA BİR ÇOCUK VAKANIN TAKDİMİ

### *MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE AND PROTEINURIA; CASE REPORT OF A 12 YEAR OLD BOY*

Suna EMİR<sup>1</sup>, Ümmühan ÇAY<sup>1</sup>, Nermin UNCU<sup>2</sup>, Emrah ŞENEL<sup>3</sup>, Sema APAYDIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Bölümü

<sup>2</sup> S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümü

<sup>3</sup> S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Kliniği

<sup>4</sup> S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

### ÖZET

Multisentrik Castleman hastalığı, çocuklarda nadir görülen ve nedeni bilinmeyen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Castleman hastalığında renal tutulum sık olmayıp erişkinlerde multisentrik Castleman hastalığıyla ilişkili proteinüri nadiren bildirilmiştir.

Bu yazıda, tekrarlayan karın ağrısı ve ishal şikayeti ile başvuran ve laboratuvar incelemelerinde anemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve fibrinojen seviyesi saptanarak başlangıçta familial Mediterranean fever (FMF) tanısı alan 12 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Kolşisin tedavisi başlanan hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmadı. İzleminde, 26 ay sonra, masif proteinüri gelişen hastanın böbrek biyopsisi normal bulundu. Tekrarlanan abdominal ultrasonografide (USG), 5x4cm. boyutunda intraabdominal kitlenin saptanması ve beraberinde anemi, hipergamaglobulinemi, akut faz göstergelerinin yüksekliği ve proteinüri olması nedeniyle tanıda Castleman hastalığı olabileceği düşünüldü. Cerrahi olarak çıkarılan kitlenin patolojik incelemesi Castleman hastalığı mikst tip olarak yorumlandı. Kitlenin total çıkarılmasından bir ay sonra anemi ve ESH yüksekliği düzeldi, masif proteinüri dramatik olarak geriledi.

Olgumuz, Castleman hastalığının çocuklukta nadir görülmesi ve beraberinde proteinürinin bildirildiği ilk çocuk vaka olması nedeniyle önem taşımaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Multisentrik, Castleman hastalığı, proteinüri, çocukluk çağı, renal tutulum, angiofolliküler, lenf nodu hiperplazisi

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Suna EMİR

S.B. Ankara Dışkapı Çocuk  
Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Onkoloji Kliniği

e-posta: sunaemir@yahoo.com

## ABSTRACT

Multicentric Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder of unknown cause in children. Renal involvement of Castleman disease is uncommon. Proteinuria in association with multicentric Castleman disease has been reported to occur infrequently in only adult patients.

We report a 12-year-old boy that presented with recurrent abdominal pain, diarrhea, anemia, high sedimentation rate (ESR) and fibrinogen level. He was suspected to have familial Mediterranean fever (FMF) and treated with colchicine. Unfortunately, he showed no marked improvement in the clinical and laboratory findings. Despite a comprehensive evaluation, his diagnosis remained elusive for several years. Eventually, three years later, he was found to have 42 gr/day of proteinuria. Renal biopsy was reported as normal. During the laboratory work-up for the etiology of proteinuria, an intraabdominal mass sized 5x4cm was found by abdominal ultrasonography. The patient's clinical and laboratory findings such as anemia, pergamaglobulinemi, increased ESR and excessive proteinuria led us to think the diagnosis of Castleman disease. He underwent to the surgery with the presumptive diagnosis of Castleman disease. Pathologic examination was confirmed as Castleman disease mixed type. After removal of the mass, one month later, all the abnormal laboratory findings including anemia, excessive proteinuria, and increased ESH, fibrinogen and immunoglobulin levels disappeared. In this case, the proteinuria appears to be related to Castleman disease and removal of the mass relieved proteinuria. To our knowledge, this interesting case is the first report of the occurrence of proteinuria in a in a child with Castleman disease.

**Key Words:** Multicentric Castleman disease, proteinuria, children, renal involvement, angiofollicular, lymph node hyperplasia.

## GİRİŞ

Dev lenf nodu hiperplazisi veya anjiofolliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen Castleman hastalığı, ilk kez Castleman ve arkadaşları tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır (1). Çocukluk yaş grubunda nadir görülen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte virüsler ve interlökin-6 suçlanmaktadır (2,3). Klinik olarak en sık mediasten, servikal, mezenter ve retroperitonda lenf bezi kitlesi olarak ortaya çıkar. Tanı bu lenf bezinin cerrahi olarak çıkarılıp histopatolojik incelenmesi ile konulur. Histopatolojik özelliklerine göre; hyalin vasküler, plazma hücreli ve mikst tip olmak üzere üç tipi, klinik olarak ise lokalize ve multisentrik form olmak üzere iki tipi vardır. Lokalize form daha çok hyalin vasküler tip-

tir, klinik olarak yavaş büyüyen kitle olarak kendini gösterir ve sistemik semptomlar eşlik etmez. Multisentrik form ise daha çok plazma hücreli tipindedir ve lokalize forma göre daha agresif klinik seyir gösterir. Diffüz lenf nodu büyüklüğüne ateş, kilo kaybı, artralji, hepatosplenomegali, cilt döküntüleri, plevral efüzyon, asit, anemi, trombositopeni, poliklonal hipergamaglobulinemi, hipoalbuminemi ve ESH yüksekliği eşlik edebilir. Lenfomaya progresyon gösterebilir (4). Castleman hastalığına renal bulguların eşlik etmesi oldukça nadirdir. Literatürde nadir olarak ve genellikle erişkin olgularda belirlenen renal sorunlar; minimal değişiklik hastalığı (MDH), membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), kresentik glomerulonefrit, renal amiloidoz, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği ve proteinüri olarak bildirilmiştir (5,6,7).

Burada, tekrarlayan karın ağrısı nedeniyle başvuran, izlemde intraabdominal kitle tespit edilen, kitlenin histopatolojik incelenmesi ile Castleman hastalığı tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Bu olguyu ilginç kılan, proteinüri ve Castleman hastalığının birlikte görüldüğü ilk çocuk vaka olması ve kitlenin çıkarılması ile proteinürinin dramatik olarak düzelmesidir. Ayrıca, çocuklarda masif proteinürinin nadir bir sebebi olarak Castleman hastalığının karşımıza çıkabileceğinin de bir örneğidir.

### OLGU

Tekrarlayan karın ağrısı ve ishal şikayeti ile başvuran 12 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde hafif solukluk dışında özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 10.9gr/dl, lökosit sayısı 13200/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 481000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu, akut faz göstergeleri yüksekti (ESH 57mm/saat, CRP 5.9mg/dl (N: 0-1mg/dl), fibrinojen 503mg/dl (N: 0-400mg/dl) ). Tam idrar bakışı ve karaciğer, böbrek fonksiyonları, elektrolit ve kan şekeri normaldi. Ayırıcı tanıda serolojik olarak incelenen salmonella, brusella, HIV, HCV, HBV, rubella, CMV, EBV ve toxoplazma antikorları negatif bulundu. Gaitada gizli kan ve parazit negatifti. Serum immunglobulin değerleri normal (Ig G 1530mg/dl, Ig M 129mg/dl, Ig A 257mg/dl), çölyak hastalığına yönelik antikorları (AGA,-AMA) negatif, ANA, antimitokondriyal antikor, anti ds-DNA antikor, anti düz kas antikor, LKM antikor ve p-ANCA negatif bulundu. Radyolojik incelemede akciğer grafisi, abdominal USG ve tomografisi normal olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar olarak ailevi akdeniz ateşi (FMF) ön tanısı konularak, kolşisin tedavisi başlandı. FMF gen analizinde mutasyon saptanmadı. Takibinde karın ağrılarının azalması ancak tamamen düzelmemesi ve akut faz göstergelerinin yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle yapılan endoskopik incelemede özefajit, pangastrit ve duodenit tespit edilen hastaya inflamatuvar barsak hastalığı ön tanısı ile mesalazin tedavisi de başlandı. Hastanın izleminde, başvurudan 26 ay sonra, daha önceki idrar tahlillerinde olmayan masif proteinüri (24 saatlik idrarda 55mg/m<sup>2</sup>/saat) tespit edildi. Eş zamanlı renal USG normaldi, renal biyopsisinde özellik yoktu. Abdominal USG’de pankreas önünde 46x31mm. boyutlarında düzgün sınırlı yuvarlak, hipoekoik solid lezyon ile birlikte paraaortik ve mezenterik yerleşimli çapları 3-8mm. arasında değişen lenfadenopatiler saptandı. Abdominal manyetik

rezonans görüntüleme (MRG) ile pankreas önünde solda 5x4x4cm. boyutunda kitle lezyonu, paraaortik ve mezenterik 1-2 adet lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptandı (Şekil 1).



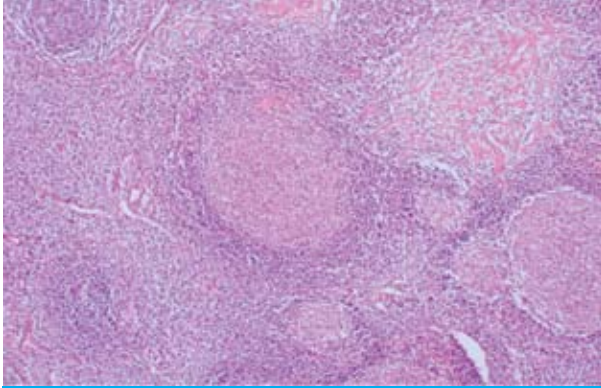
**Şekil 1.** Olgunun, abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde solda pankreas önünde 5x4x4cm boyutunda kitle lezyonu görülmektedir.

Bu dönemde hastanın bakılan serum IgG düzeyi: 2180mg/dl yüksek, IgM, IgA, C3 ve C4 değerleri normal, ESH, CRP ve fibrinojen değerleri yüksek bulundu. Kemik iliği aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Cerrahi olarak çıkarılan kitle histopatolojik inceleme ile “mikst tip Castleman hastalığı” olarak değerlendirildi (Şekil 2). Kitlenin çıkarılmasından bir ay sonra bakılan ESH 11mm/saat, CRP 0.33mm/dl’e geriledi, serum immunoglobulin değerleri normale döndü (Ig G 1140mg/dl, Ig M 131mg/dl ve Ig A 184mg/dl), proteinüri düzeyi nefrotik düzeyden eser miktara geriledi.

### TARTIŞMA

Dev lenf nodu hiperplazisi veya angiofolliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da adlandırılan Castleman hastalığı, nadir görülen lenfoproliferatif bir hastalıktır (2,3). Temel olarak unisentrik ve multisentrik olarak iki klinik tipi vardır. Unisentrik form, tek lenf nodunu tutan ve genellikle asemptomatik olan klinik tiptir. Multisentrik formda ise çok sayıda lenf nodu tutulumu yanı sıra ateş, kilo kaybı, halsizlik, anemi gibi sistemik bulgular görülebilir. Sistemik semp-

tomlardan, tutulan lenf nodlarından salınan IL-6 miktarının artması ve disregulasyonu sorumlu tutulmaktadır.



**Şekil 2.** Olgunun eksize edilen kitlesinde izlenen lenf nodunda folliküler hiperplazi ile plazma hücresi de içeren interfolliküler genişleme ve fokal vasküler hyalinizasyon alanları izlenmektedir (HE, 40X) .

Hastamız tekrarlayan karın ağrısı, ishal, akut faz göstergelerinin yüksekliği nedeniyle iki yıl boyunca FMF ve inflamatuvar barsak hastalığı ön tanısı ile tedavi edildi. İzleminde klinik ve laboratuvar değerlerinde düzelmeye olmayan hastada ayrıca intraabdominal lenfadenopati, hepatosplenomegali, masif proteinüri ve hipergamaglobulinemi gelişti. Kitlenin histopatolojik incelemesi ile mikst tip Castleman hastalığı tanısı konuldu ve sistemik bulguların eşlik etmesi nedeniyle multisentrik form olarak değerlendirildi.

Çocukluk yaş grubunda Castleman hastalığı oldukça nadirdir. Parez ve arkadaşları yaşları iki ay ile 17 yaş arasında değişen 83 çocuk olgu bildirmişlerdir (3). Bunların 72'sinde lokalize, 11'inde multisentrik form; histopatolojik olarak en sık hyalen vasküler tip (%54) saptanmış. Lokalize hastalıkta tedavi yaklaşımı cerrahi eksizyon iken multisentrik vakalarda steroid ve diğer immunsupresif tedaviler tercih edilmiş.

Castleman hastalığına renal bulguların eşlik etmesi nadirdir (5-7). Eşlik eden renal patolojiler arasında MDH, MPGN, membranöz glomerulonefrit, mezengioproliferatif

glomerulonefrit ve renal amiloidoza bağlı proteinüri ve nefrotik sendrom sayılabilir. Litaratürde Castleman hastalığına renal patolojilerin eşlik ettiği bildirilen vakaların hemen hepsi erişkin vakalardır. Çocukluk yaş grubunda benzer vaka bildirilmemiştir.

Keven ve arkadaşları, 37 yaşında nefrotik sendromla başvuran abdominal görüntülemesinde 4x3x3.5cm boyutlarında mezenterik lenfadenopati saptanan, cerrahi sonrası mikst tip Castleman hastalığı tanısı alan bir olgu bildirmişlerdir (5). Bu olguda bizim hastamızda olduğu gibi kitlenin çıkarılmasından sonra nefrotik sendromun düzeldiği bildirilmiştir. Farklı olarak, erişkin vakanın böbrek biyopsisinde görülen amiloid depolanmasına karşılık hastamızın böbrek biyopsisi normal olarak değerlendirilmiştir.

Yine Mandreoli ve arkadaşları da aynı zamanda renal amiloidoza bağlı nefrotik sendromu olan, 47 yaşında bir abdominal Castleman vakası bildirmişlerdir (6). Bu vaka, steroid ve immunsupresif tedaviye rağmen nefrotik sendromun düzelmemesi üzerine abdominal kitle çıkarılmış ve operasyon sonrası nefrotik sendromun bir yıl içinde düzeldiği bildirilmiştir. Bu olgularda kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasının, tüm sistemik bulgularda olduğu gibi renal bulgularda da dramatik düzelmeye yol açması nedeniyle hemen yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Chan ve arkadaşları, MPGN'e bağlı akut böbrek yetmezliği ile başvuran ve izleminde ortaya çıkan aksillar lenf nodunun biyopsisi ile Castleman hastalığı tanısı alan 35 yaşında bir vaka bildirmişlerdir (7). Bu olguda klinik bulgular steroid ve immunsupresif tedavi ile remisyona girmiştir.

Castleman hastalığının tanı ve tedavisi klinisyenlere çoğu kez güçlük yaratır. Bu nadir hastalıkta optimal tedavinin ne olması gerektiği tam bilinmemektedir. Unisentrik formunda cerrahi rezeksiyon genellikle yeteriyken multisentrik formunda cerrahi tedavi tek başına yetmeyebilir. Ayrıca lenfoma gelişme riski vardır (4). Multisentrik formun tedavisinde steroid, antiviral ajanlar, immunmodulatorler ve monoklonal antikor denenmektedir (8,9).

Hastamızda lenf nodu rezeksiyonu sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının dramatik olarak düzelmesi nedeniyle ek sistemik tedavi verilmeden izlenmesi planlandı. Üç yıllık izleminde nüks gözlenmedi.

Sonuç olarak; karın ağrısı, halsizlik, akut faz reaktanlarında yükseklik gibi spesifik olmayan bulgularla başvuran, izleminde ortaya çıkan intraabdominal kitlenin histopatolojik incelenmesi ile Castleman hastalığı tanısı alan 12 yaşındaki erkek hasta hem literatürde proteinüri gelişen ilk çocuk vaka olması hem de bu tip vakalarda Castleman hastalığının da akıldan bulundurulması gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

### KAYNAKLAR

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9(4):822-30.
2. Baserga M, Rosin M, Schoen M, Young G. Multifocal Castleman disease in pediatrics: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(12):666-9.
3. Parez N, Blader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158(8):631-7.
4. Akyüz C, Kale G, Emir S, Akçören Z, Büyükpamukçu M. T-cell lymphoma in a child with multicentric castleman disease. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):133-4.
5. Keven K, Nergizoğlu G, Ateş K, Erekuş S, Orhan D, Ertürk S, et al. Remission of nephrotic syndrome after removal of localized Castleman's disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1207-11.
6. Mandreoli M, Casanova S, Vianelli N, Pasquali S, Zucchelli P. Remission of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis and initiation of glomerular repair after surgical resection of localized Castleman's disease. *Nephron* 2002;90(3):336-40.
7. Chan TM, Cheng IK, Wong KL, Chan KW. Resolution of membranoproliferative glomerulonephritis complicating angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Nephron* 1993;65(4):628-32.
8. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85(3):706-17.
9. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto M, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95(1):56-61.