

BİR ANJİOFOLLİKÜLER LENF DÜĞÜMÜ HİPERPLAZİSİ (CASTLEMAN HASTALIĞI) VAKASI

Uz. Dr. Meliha NALÇACI (*) • Prof. Dr. Deniz SARGIN (*) • Prof. Dr. Tanju ATAMER (*) • Prof. Dr. Yüksel PEKÇELEN (*) • Prof. Dr. Yücel TANGÜN (*) • Doç. Dr. Mehmet AĞAN (**) • Uz. Dr. Sevgi KALAYOĞLU (*)

ÖZET: Bu yazıda, anjiofolliküler lenf düğümü hiperplazisi (Castleman hastalığı) olan bir hasta bildirildi. 32 yaşındaki kadın hasta 6 aydır mevcut olan ateş, halsizlik ve terleme gibi sistemik semptomları nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Laboratuvar tetkikleri ile refrakter demir eksikliği anemisi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı tespit edildi. Bilgisayarlı tomografik tetkikler ile retroperitoneal kitle gösterildi. Eksploratris laparotomi yapıldı ve kitle total olarak çıkarıldı. Histopatolojik tetkik sonuçları plazma hücreli anjiofolliküler lenf düğümü hiperplazisi olduğunu ortaya koydu. Cerrahi girişimden sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzeldi.

SUMMARY: A case of angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). In this report, a patient with angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) described. A 32 year old female admitted to the hospital with a 6 months history of systemic symptoms as fever, malaise and sweats. Laboratory studies revealed refractory iron deficiency anemia and an elevated erythrocyte sedimentation rate. Computed tomography scan showed retroperitoneal masses. Exploratory laparotomy performed and retroperitoneal masses removed totally. The results of histopathological study showed angiofollicular lymph node hyperplasia, plasma cell variant. After surgery, the patient clinically improved and laboratory values became entirely normal.

GİRİŞ

Anjiofolliküler lenf düğümü hiperplazisi (Castleman hastalığı) etyolojisi bilinmeyen ve geniş sistemik semptom spektrumu olan bir hastalıktır (1,4,5). İlk kez 1956'da Castleman ve arkadaşları tarafından timomaya benzer mediastinal kitleleri olan 13 vakalık bir seri bildirilmiştir (2,4). Daha sonra mediastinal yerleşim dışında çeşitli nodal ve ekstra-nodal yerleşim gösteren vakalar olduğu tespit edilmiştir (4). Hastaların çoğu asemptomatik olduğu için benign kabul edilen bir durumdur (4,6).

Klinik ve patolojik bulgularına göre, sık görülen hyalin vasküler tip ve daha az görülen plazma hücreli tip halinde iki grup olarak sınıflandırılabilir. İlki çoğu kez asemptomatik bir kitle olarak tesadüfen tespit edilirken, ikincisi ateş, anemi, büyüme ve gelişme geriliği gibi sistemik semptomlarla kendini gösterir (3,4).

Bu yazıda Castleman hastalığı tespit edilen bir kadın hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi, klinik seyri özetlendi.

VAKA

32 yaşında, kadın hasta Ekim 1988'de halsizlik, çabuk yorulma, terleme, ateş şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin 6 aydır mevcut olduğunu ifade eden hastanın 2 aylık oral demir tedavisine cevap vermeyen anemisi olduğu öğrenildi. Soluk görünüm dışında fizik muayene bulguları normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı: 98 mm/st, Hb: 6.8 g/dl, Hct: % 21, lökosit: 6620/mm³, trombosit: 680000/mm³, periferik formülde parçalı % 56, lenfosit % 34, eozinofil % 2, monosit % 8, anizositoz, mikrositoz, hipokromi, poikilositoz saptandı. MCV: 40 fl, MCH: 15.8 pg, retikülosit: % 0.5, serum demiri: 10 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi: 245 mikrogram/dl, kemik iliği: hücreden zengin, megakaryosit bol, M/E, 60/9, atipik hücre (-), direkt Coombs testi (-), rutin idrar tetkiki normal, fibrinojen: 954 mg/dl, total protein: 7.6 g/dl, albümin: 3 g/dl, protein elektroforezinde poliklonal gamopati saptandı. Akciğer grafisi, eklem grafileri, mide-duodenum

radyolojik tetkiki normal, hemoglobin elektroforezi normal, ferritin 10 ng/ml (normali 11-120), kemik iliğinde demir boyası (-), kreatinin: 0.8 mg/dl, LDH: 95'ü olarak bulundu.

1 aylık oral demir tedavisi uygulanan hastada bu tedaviye cevap alınamayınca parenteral demir tedavisine geçildi. 7. günde retikülosit krizi (% 7.1) oldu. Hct, tedavinin 22. gününde % 30'a kadar yükseldi, ancak hastanın sedimentasyonu takip sırasında 100 mm/st civarında seyretti. Bu arada tetkikleri sürdürülen hastanın batin ultrasonografik tetkikinde ve batin bilgisayarlı tomografik tetkikinde batin içinde 1 ve 5 cm. çapında 2 adet paraaortik lenfadenomegali olduğu saptandı.

Hastaya lenfoma ön tanısı ile eksploratris laparotomi yapıldı. Porta hepatise komşuluk gösteren 5x5 cm. çapında paket yapmış ve sağ paraaortik 2x2 cm. çapında lenfadenomegali saptanarak her ikisi de total olarak çıkarıldı, bu arada karaciğer biopsisi yapıldı. Histopatolojik tetkik sonucu karaciğerde periportal mononükleer hücre infiltrasyonu, ganglionlarda anjiofolliküler hiperplazi olarak değerlendirildi. Mevcut hastalığın plazma hücreli tipe uygunluk gösterdiği belirlendi (Resim 1 ve 2).

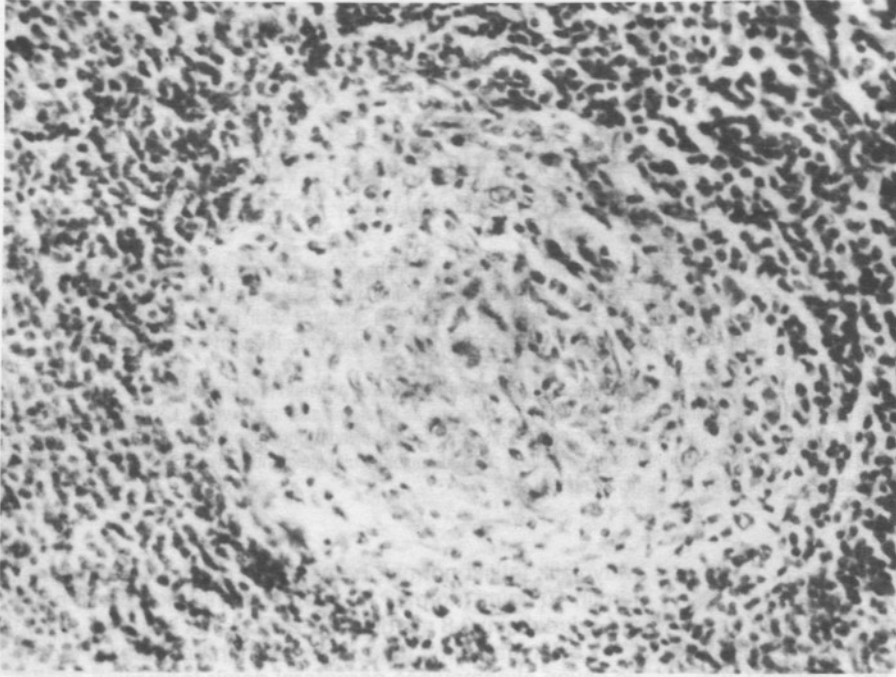
Laparatomiden 1 ay sonra şikayeti kalmayan hastanın yapılan tetkiklerinde Hb: 12.8 g/dl, Hct: % 40, sedimentasyon: 22 mm/st, MCV: 70 fl olarak bulundu. Şikayetsiz izlenen hasta 1 yıl sonra normal bir doğum yaptı. Hastamız 4 yıldır şikayetsiz olarak zlenmekte olup, laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içinde seyretmektedir.

TARTIŞMA

Anjiofolliküler lenf düğümü hiperplazisi ilk kez 1954 ve 1956'da timomaya benzer lokalize mediastinal lenf düğümü hiperplazisi adı altında Castleman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (1,2,4,5) Daha sonra Keller ve arkadaşları tarafından hyalin vasküler tip ve plazma hücreli tip şeklinde iki klinikopatolojik şekli tanımlanmıştır (2,5,7). Hyalin vasküler tip daha sık oranda (% 91) görülür, mikroskopik olarak belirgin vasküler proliferasyon ve hyalinizasyon ile karakterizedir. Plazma hücreli tip daha az (% 9) oranda görülür, vasküler proliferasyonun daha az olduğu bu tipte interfolliküler alanlarda olgun plazma hücreleri yer almaktadır (3,5,7). Hyalin vasküler tipin % 30'unda histopatolojik olarak plazma hücreli tipin bazı özelliklerini taşıyan küçük alanlar görülebilir. Bu grup mikst tip olarak da adlandırılabilir (5,6). Para-

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

** İstanbul Tıp Fakültesi, Patolojik Anatomi Anabilim Dalı



Resim 1: Orta sırada endoteli proliferasyonlu damar çevresinde konsantrik dizilim gösteren lenfoid hücreler (H+E) (310 kez büyütülmüştür).

fin kesitlerden hazırlanan lenfoid hücrelerin immunolojik karakteri, sitoplazmik IgG oluşturan hücrelerin poliklonal bir popülasyonu göstermesidir. IgG hem interfoliküler alanda, hem de bazen atipik foliküler merkezlerdeki plazma hücreleri içinde yer alır (3).

Ateş, anemi ve hipergamaglobulinemi gibi sistemik bulgular daha çok plazma hücreli tipe eşlik eder (1,2). Hastamızda da bu bulguların varolduğu gözlemlendi.

Castleman hastalığı genellikle selim bir seyir gösterdiği için daha çok bir reaktif lezyon olarak kabul edilir (1,3,5,6). Ancak bazı vakalarda lezyonların malign potansiyeli olduğu düşünülmektedir (1).

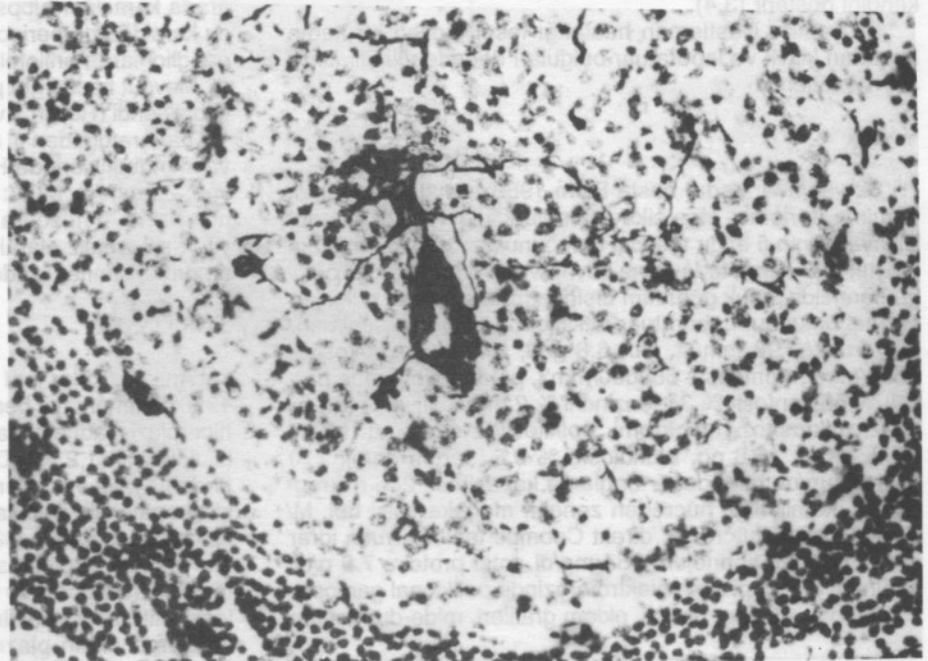
Castleman hastalığının klinik ve patolojik spektrumu çok geniştir (1,3). Sedimentasyon hızında artış, anemi, serum demir düzeyinde düşüklük, hipergamaglobulinemi, çocuk hastalarda büyüme gecikmesi olduğu bildirilmiştir (1). Hastamızda da anemi, yüksek sedimentasyon hızı, serum demir düzeyinde düşüklük, hipergamaglobulinemi saptanmıştır.

Klinik tablo genellikle iki şekilde olabilir. 1. grupta hastaların büyük kısmı yer almaktadır. Bu hastalarda tesadüfen asemptomatik bir mediastinal kitle radyolojik olarak tespit edilmektedir. Bu kitle nadiren baskı semptomla-

rına yol açabilir. 2. klinik tablo ise ateş, anemi, kilo kaybı ve hipergamaglobulinemi ile birlikte-dir. Anemi hipokrom, mikrositer olup, serum demiri düşük bulunur. Demir tedavisine iyi cevap alınmaz. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, trombositoz, hipergamaglobulinemi sık bildirilen bulgulardır. Amiloidoz, nefrotik sendrom, trombositopeni, myastenia gravis, periferik nöropati, eroziv stomatit ve keratit, trombotik trombositopenik purpura ve myelofibroz gibi klinik tabloların da hastalığa eşlik ettiği bildirilmiştir (2,5). Hastamızda da ilave olarak trombositoz mevcuttu. Oral demir tedavisi ile anemi düzeltilemedi, parenteral demir tedavisine ise kısmen cevap alındı.

Bardwick ve arkadaşları bu hastalıkta görülen polinöropati plazma hücre diskrazisi, organomegali, endokrinopati, M protein ve deri değişikliklerini bir klinik antite (POEMS) olarak ortaya koymuşlardır (2).

1981'de Garcia-San Miguel ve arkadaşları mikst tip Castleman hastalığı olan bir hastada dalak ve tümöral kitlede (1), 1982'de Bonneau plazma hücreli Castleman hastalığı olan bir hastada karaciğer, dalak ve tümöral kitlede amiloid biriktiğini göstermişlerdir (1). Tümör çıkarılınca amiloid gerilediği için amiloidoz bu hastalığa bağlanmıştır (1). Has-



Resim 2: Aynı yapının gümüşleme yöntemi ile görünümü (310 kez büyütülmüştür).

taımızda amiloidoz düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu mevcut değildi.

Castleman hastalığı çocuklarda nadir görülür. Pediatrik hasta grubunda nüks bildirilmemiştir (5).

Castleman hastalığında kemik iliğinde disfonksiyon meydana getiren mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Burgert ve arkadaşları bu hastalarda bir antieritropoetik faktörün varolduğunu göstermişlerdir, ancak bu faktör kimyasal olarak identifiye edilememiştir (2). Belki de Harris ve arkadaşları tarafından bildirildiği gibi, plazmositoid T hücrelerinin varlığı bu hipotetik maddenin salınımı ile ilgili olabilir (2).

Hyalin vasküler tipte damarlanmanın artmış olması nedeni ile lezyon bilgisayarlı tomografik tetkikte iyi görülür (5).

Castleman hastalığında prognozu belirleyen kesin laboratuvar testleri olmadığı için uygun tedavi yaklaşımını tayin etmek zordur (4). Bu hastalıkta akut faz proteinlerinde bir artış saptanmıştır. Akut faz proteinlerinin biosentezini düzenleyen interleukin 6'nın serum düzeyi ile klinik semptomlar arasında yakın bir ilişki vardır (7).

Castleman hastalığında lenf düğümü büyümesi, lenfoid sistemli malign tümörlerine benzeyebilir. Bu nedenle hem tanı hem de tedavi amacıyla bu ganglionların cerrahi rezeksiyonu gerekmektedir (3,5,6). Anormal ganglionlar çıkarıldı-ğı zaman genellikle semptomlar tamamen düzelir (3,5). Hyalin vasküler tipte damarlanma artmış olduğu için cerrahi girişim sırasında kanama riski gözönünde tutulmalıdır. Plazma hücreli tip daha az damarlıdır (5).

Tedavi için tam rezeksiyon gereklidir, ancak hayati organlara komşuluk nedeni ile bazen yapılamayabilir (5). Semptomatik, çıkarılamayan bir lezyon varsa uygun görülen tedavi şekli radyoterapidir (6). Bu hastalıkta radyoterapi- nin başarısı sınırlıdır. Ancak hem lokalize, hem de multi-

sentrık hastalığı olan erişkinlerde radyoterapi ie iyi cevaplar elde edildiği bildirilmektedir (4).

Steroid tedavi sınırlı bir başarı şansı ile bazı erişkin hastalarda kullanılabilir (4).

Hastamızda tanı amacı ile yapılan eksploratris laparatomide lezyonların total çıkarılmasını takiben tam remisyon sağlanmıştır. Bu nedenle lenfoid bir malignite düşünülerek eksploratris laparotomiye verilen hastalarda mümkün ola- bildirildiği kadar tam rezeksiyon yapılması gerekmektedir. Böylece Castleman hastalığı tanısı konabilecek hastalar için aynı zamanda tedavi girişimi de yapılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chan, W.C., Hargreaves, H., Keller, J. Giant lymph node hyperplasia with unusual clinicopathologic features. *Cancer* 53: 2135, 1984.
2. Kepes, J.J., Chen, W., Connors, M.H. et al. "Chordoid" meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasma-cellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castleman syndrome. *Cancer* 62: 391, 1988.
3. Martin, J.M.E., Bell, B., Ruether, B.A. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) of hyalin vascular type. *Am J Clin Pathol* 84: 439, 1985.
4. Massey, G.V., Kornstein, M.J., Wahl, D. et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. *Cancer* 68: 1365, 1991.
5. Powell, R.W., Lightsey, A.L., Thomas, W.Jb. Marsh, W.L. Castleman's disease in children. *J Ped Surg* 21: 678, 1986.
6. Stokes, S.H., Griffith, R.C., Thomas, R.M. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated with vertebral destruction. *Cancer* 56: 876, 1985.
7. Yoshizaki, K., Matsuda, T., Nishimoto, N. et al. Pathogenic significance of interleukin-6 in Castleman's disease. *Blood* 74: 1360, 1989.