

Μονοκεντρική νόσος του Castleman στον τράχηλο: μελέτη περίπτωσης και βιβλιογραφική ανασκόπηση

Γεώργιος Παντέλας^{1,2}, Μάριος Σαλλούμης¹, Μαρία Μυρτώ Σολωμού², Ιωάννης Πιστόλας², Μάρκος Λίλλης³

¹ Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας-Τμήμα Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, ² Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου-Οδοντιατρική Σχολή, ³ Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας-Τμήμα Ανατομικής Παθολογίας-Ιστοπαθολογίας

Unicystic Castleman disease presenting in the neck: a case report and review of the literature

Georgios Pantelas^{1,2}, Marios Salloumis¹, Maria Myrto Solomou², Yiannis Pistolas², Markos Lillis³

¹ Nicosia General Hospital – Department of Oral and Maxillofacial Surgery, ² European University Cyprus – School of Dentistry, ³ Nicosia General Hospital – Department of Anatomical Pathology – Histopathology

DOI: [10.54936/haoms243151162](https://doi.org/10.54936/haoms243151162)

Αναφορά περιστατικού
Case Report

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Γνωστικό υπόβαθρο: Η νόσος του Castleman (NK) είναι μία ασυνήθης υπερπλαστική διαταραχή του λεμφικού ιστού, που κατηγοριοποιείται κλινικά σε μονοκεντρική (ΜΝΚ) και πολυκεντρική (ΠΝΚ), ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Η ΜΝΚ εκδηλώνεται ως ένας μονήρης όγκος, που εντοπίζεται κυρίως στο μεσοθωράκιο και λιγότερο συχνά στην περιοχή της κεφαλής και του τράχηλου. Σε αντίθεση με την ΠΝΚ, στην οποία παρατηρείται περιφερειακή διόγκωση λεμφαδένων και πολλαπλά συστηματικά σημεία, η ΜΝΚ συνήθως δεν εμφανίζει γενικευμένα συμπτώματα. Μέθοδοι: Παρουσιάζουμε μία περίπτωση ΜΝΚ που εμφανίστηκε ως ένας όγκος στον τράχηλο, σε μία γυναίκα 55 ετών καθώς και λεπτομερή βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη ΝΚ. Η ασθενής είχε υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Αποτελέσματα: Τα διαγνωστικά ευρήματα μετά την ανοσοϊστοχημική ανάλυση ήταν συνεπή με υαλοειδή αγγειακό τύπο ΝΚ. Η ασθενής παραμένει σταθερή χωρίς σημεία ή συμπτώματα υποτροπής μετά την αφαίρεση του όγκου. Συμπεράσματα: Είναι σημαντικό να συμπεριλαμβάνεται η ΝΚ στη διαφορική διάγνωση λεμφαδενοπαθειών λόγω του γεγονότος πως μπορεί να παρερμηνευθεί κλινικά για άλλα συνήθη αίτια λεμφαδενοπαθειών όπως είναι το λέμφωμα, η φυματίωση και οι μεταστάσεις σε λεμφαδένες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: νόσος του Castleman, μελέτη περίπτωσης, μονοκεντρική νόσος Castleman, χειρουργική θεραπεία, διάγνωση

SUMMARY: Background: Castleman's disease (CD) is an uncommon hyperplastic disorder of lymphoid tissue, clinically categorized into unicentric CD (UCD) and multicentric CD (MCD), contingent upon the number of lymph node engagement. Unicentric Castleman disease (UCD) manifests as a solitary lump, predominantly found in the mediastinum, and infrequently in the head and neck region. Unlike multicentric Castleman disease (MCD), which displays peripheral lymph node enlargement and a multitude of systemic indications, UCD usually lacks generalized symptoms. Methods: We present a case of UCD presenting as a neck mass, in a 55-year-old woman as well as a detailed literature review for Castleman's disease. The patient had undergone surgical excision of the mass. Results: The diagnostic findings following Immunohistochemistry were consistent with Hyaline vascular type Castleman's disease. The patient remains stable with no signs or symptoms of recurrent disease after the mass removal. Conclusion: It is crucial to include Castleman's disease in the differential diagnoses of lymphadenopathies due to the fact that it can be clinically mistaken for other common causes of lymphadenopathy such as lymphoma, tuberculosis, and nodal metastases.

KEY WORDS: Castleman's disease; Case report, Unicentric Castleman, Surgical Treatment, Diagnosis

Παρελήφθη: 5/10/23 - Έγινε δεκτή: 20/11/23

Paper received: 5/10/23 - Accepted: 20/11/23

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΝΚ, που καταγράφηκε για πρώτη φορά από τον Benjamin Castleman το 1954, είναι μία ασυνήθης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μία καλοήγη υπερπλασία του λεμφικού ιστού. Μπορεί να εκδηλωθεί ως μονοκεντρική (ΜΝΚ), προσβάλλοντας μία μονήρη περιοχή, ή πολυκεντρική (ΠΝΚ) προσβάλλοντας πολλαπλές περιοχές [1, 2]. Η κλινική πορεία της ΜΝΚ είναι γενικά αργή, ενώ η ΠΝΚ χαρακτηρίζεται από μία πιο επιθετική συμπεριφορά και οδηγεί σε ένα λιγότερο ευνοϊκό κλινικό αποτέλεσμα [3, 14]. Παρόλο που η ΝΚ σπάνια εμφανίζεται ως ένας όγκος στον τράχηλο, σχετίζεται συχνότερα με προσβολή της θωρακικής και κοιλιακής χώρας [3]. Η ΝΚ μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις ιστολογικές παραλλαγές: υαλοειδούς-αγγειακού (ΥΑ), πλασματοκυτταρικού (ΠΚ) και μικτού τύπου [7]. Η ΜΝΚ συχνά δεν ανιχνεύεται, με ασυμπτωματική διάγνωση λεμφαδένων, αλλά μερικές φορές καθίσταται συμπτωματική λόγω της συμπίεσης ζωτικών ιστών, ενώ άλλοι ασθενείς θα παρουσιάσουν φλεγμονώδη σύνδρομο τύπου I ΠΝΚ [1, 17]. Αντίθετα, η ΠΝΚ οδηγεί στη διάγνωση πολλαπλών λεμφαδένων και συνοδεύεται από πυρετό, νυκτερινή εφίδρωση, κόπωση, απώλεια βάρους και σοβαρό οίδημα σωματικών κοιλοτήτων. Η τελική διάγνωση είναι αξιόπιστη με βάση τη μετεγχειρητική παθολογία. Ωστόσο, η διαφοροδιάγνωση της ΝΚ από άλλες καταστάσεις μπορεί να είναι δύσκολη λόγω των κοινών ιστολογικών χαρακτηριστικών [1, 3]. Παρόλο που η ΝΚ δεν είναι κακοήγης, συνδέεται με ορισμένες κακοήθειες όπως λεμφώματα Β-λεμφοκυττάρων και το σύνδρομο POEMS [1, 3, 11, 14]. Η θεραπεία εκλογής για ΜΝΚ περιλαμβάνει την πλήρη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, που είναι συνήθως θεραπευτική και εξαλείφει όλα τα συμπτώματα [3, 17]. Στόχος μας ήταν να περιγράψουμε μία περίπτωση ΜΝΚ, εντός του τραχήλου, τα διαγνωστικά της εργαλεία και την αντιμετώπιση, καθώς και να τονίσουμε τη σημασία της περιλήψης της ΝΚ ως μία διαφορική διάγνωσης παρόμοιων περιπτώσεων λεμφαδενοπαθειών.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε μία πλήρης διερεύνηση στο PubMed για άρθρα που δημοσιεύθηκαν από το 2018, που ανέλυαν τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΝΚ, τους προγνωστικούς παράγοντες και τις θεραπευτικές επιλογές. Πραγματοποιήθηκε μελέτη των βιβλιογραφικών λιστών και λήψη άρθρων.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Μία γυναίκα 55 ετών παραπέμφθηκε στο ίδρυμά μας αναφέροντας επίμονα συμπτώματα βήχα με ένα υπερκλείδιο τραχηλικό όγκο στη δεξιά της πλευρά. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος και τραχήλου που αποκάλυψε ένα υπερκλείδιο όγκο στη δεξιά πλευρά διαστάσεων 6,1x4,7x2,9 εκατοστών με εσωτερικές ενσβεστιώσεις

INTRODUCTION

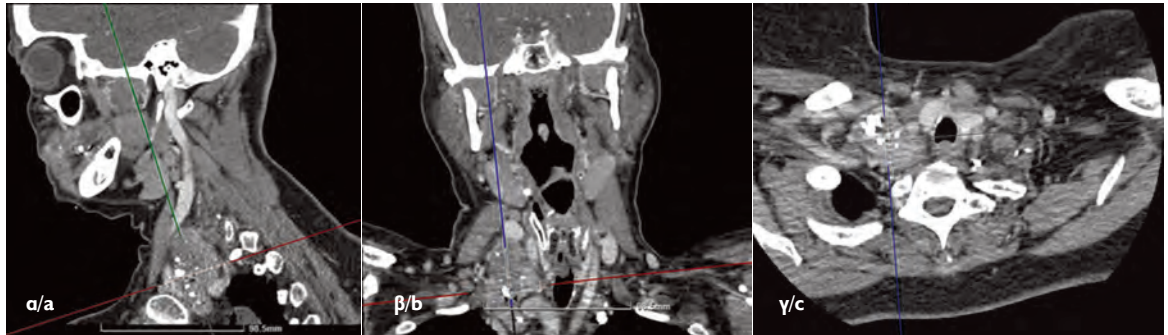
Castleman's disease (CD), initially documented by Benjamin Castleman in 1954, is an infrequent disorder marked by a benign overgrowth of lymphoid tissue. It can manifest as unicentric (UCD), involving a single site, or multicentric (MCD), affecting multiple locations [1,2]. The clinical course of UCD is generally slow-paced, whereas MCD is characterized by a more aggressive behavior and leading to a less favorable clinical outcome [3,14]. Although CD rarely presents as a neck mass, it is more commonly associated with thoracic and abdominal involvement [3]. CD can be classified into three histological variants: hyaline-vascular (HV), plasma-cell (PC), and mixed type [7]. UCD often goes undetected, with asymptomatic lymph node enlargement, but sometimes it becomes symptomatic due to compression of vital structures, whereas others will experience iMCD-like inflammatory syndromes [1,17]. In contrast, MCD leads to the enlargement of multiple lymph nodes and is accompanied by fever, night sweats, fatigue, weight loss, and serous cavity edema. A definitive diagnosis is reliant on postoperative pathology; however, differentiating CD from other conditions can be challenging due to overlapping histological features [1,3]. While Castleman's disease itself isn't malignant, it's linked to certain malignancies like B-cell lymphomas and the POEMS syndrome [1,3,11,14]. The preferred treatment for UCD involves complete surgical removal of the mass, which is typically curative and alleviates all symptoms [3,17]. Our aim was to describe a case of unicentric Castleman's disease, within the neck, its diagnostic tools, and management, as well as highlight the importance of considering Castleman's disease as a differential diagnosis of similar lymphadenopathy cases.

MATERIALS AND METHODS

For the literature review a thorough search was conducted on PubMed for articles published since 2018, that analysed Castleman's disease (CD) clinical features, prognostic factors and treatment options. No restrictions were implemented. Manual search of reference lists and article retrieval was also conducted.

CASE PRESENTATION

A 55-year-old woman referred to our institution reporting persisting cough symptoms with a supraclavicular neck mass on her right side. She underwent Neck and Thorax CT scan that revealed a 6,1x4,7x2,9 cm right supraclavicular mass with internal calcifications clustered at the anterior region of the mass, with a more hypoenhancing area of the mass. The rest of the mass was more homogeneously enhancing without any visible calcifications. The scan also showed that the mass was in



Εικ. 1: Εικόνες αξονικής τομογραφίας θώρακος και τραχήλου με αντίθεση που δείχνει έναν υπερκλειδίο τραχηλικό όγκο που επεκτείνεται στο άνω μεσοθωράκιο. α: οβελιαία άποψη με διαστάσεις όγκου 6 εκατοστά. β: Στεφανιαία άποψη με διαστάσεις όγκου 4 εκατοστά. γ: Εγκάρσια άποψη με διαστάσεις όγκου 2,5 εκατοστά.

Fig. 1: Neck and Thorax CT images with contrast showing a supraclavicular neck mass extending in the upper mediastinum. a: Sagittal plane view with 6cm mass dimensions; b: Coronal plane view with 4cm mass dimensions; c: Transverse plane view with 2,5cm mass dimensions.

που αθροίζονταν στην πρόσθια περιοχή του όγκου, με μία περισσότερο υποενισχυμένη περιοχή του όγκου. Ο υπόλοιπος όγκος ήταν πιο ομοιογενώς ενισχυμένος χωρίς ορατές ενασβεσιώσεις. Η σάρωση έδειξε επίσης πως ο όγκος βρισκόταν σε στενή επικοινωνία με τη δεξιά υποκλειδία αρτηρία και κρανιακά προς αυτή μετατοπίζοντάς την οπισθίως. Η δεξιά κοινή καρωτιδική αρτηρία ήταν μετατοπισμένη προσθίως και εγγύς μετατοπισμένη από τον όγκο.

Από το ιστορικό της ασθενούς βρέθηκε πως είχε επισκεφθεί ένα εξωτερικό ίδρυμα με τα ίδια συμπτώματα επίμονου βήχα. Η ασθενής εμφάνιζε ένα μεγάλο, ανώδυνο υπερκλειδίο όγκο στη δεξιά πλευρά. Από την ακτινολογική εξέταση του τραχήλου και του θώρακα ανακαλύφθηκε μία υπερκλειδία μάζα 4x3,5 εκατοστών. Βρέθηκε, επίσης, τυχαία ένας όγκος στον αριστερό μαστό και η ασθενής διαγνώστηκε με καρκίνωμα αρχικού σταδίου που θεραπεύθηκε με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και χορήγηση ταμοξιφαίνης για ένα χρόνο.

Στη συνέχεια, η ασθενής παραπέμφθηκε σε ένα εξειδικευμένο κέντρο για περαιτέρω διερεύνηση. Μετά την πραγματοποίηση μίας αξονικής τομογραφίας PET ο όγκος θεωρήθηκε περιχαρακωμένος χωρίς υψηλή αιμάτωση. Οι βιοχημικές εξετάσεις ήταν φυσιολογικές. Η γενική εξέταση αίματος έδειξε μικροκυττάρωση και στοιχεία έλλειψης σιδήρου με χαμηλό σίδηρο ορού και χαμηλή φερριτίνη. Η τιμή της ANA ήταν +1/4. Η ορολογική εξέταση για HHV8 ήταν αρνητική. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση και επετεύχθη μερική αφαίρεση του όγκου λόγω της υψηλής αιμάτωσης. Η βιοψία έδειξε στοιχεία που υποδείκνυαν MNK. Δε συστήθηκε ακτινοθεραπεία λόγω του πρόσφατου ιστορικού καρκίνου του μαστού της ασθενούς. Τα συμπτώματα βήχα της ασθενούς εξαλείφθηκαν μετά τη χειρουργική επέμβαση και παρακολούθηθηκε ανά τακτά διαστήματα χωρίς να αναφέρεται ανάπτυξη όγκου για 11 χρόνια.

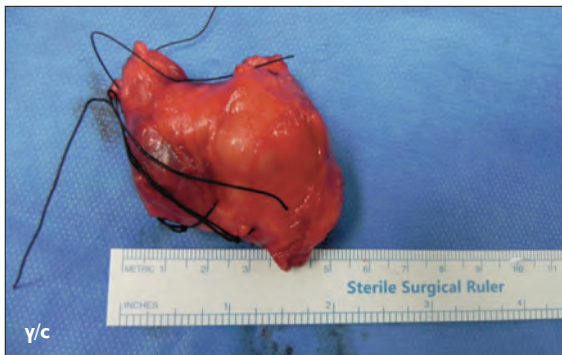
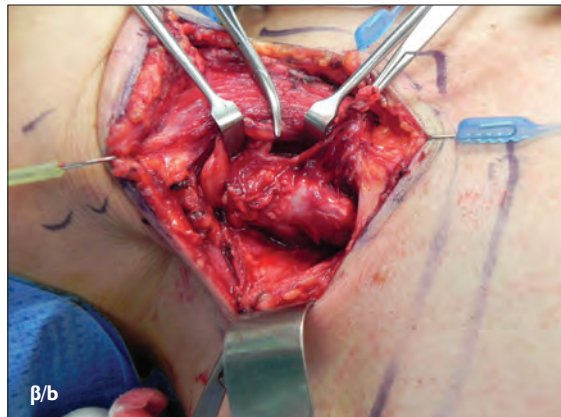
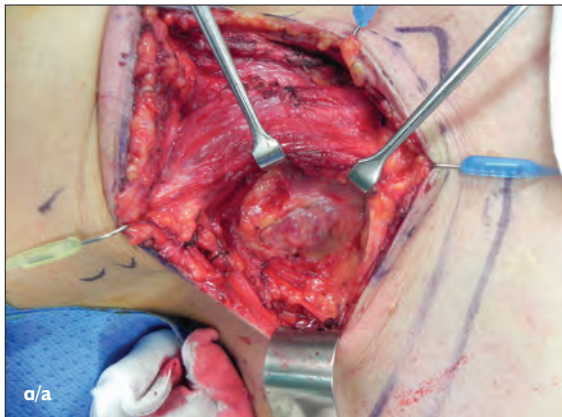
Από την εξέτασή μας σημειώθηκε ένας υπερκλειδίο μη ευκίνητος και χωρίς ευαισθησία όγκος στα δεξιά χωρίς υπερκείμενες δερματικές μεταβολές. Η επακόλουθη απεικονιστική αξονική τομογραφία θώρακος και τραχήλου χω-

close relation to the right subclavian artery lying immediately anterior and cranial to it displacing it posteriorly. The right common carotid artery was anteromedially displaced by the mass.

From the past history the patient visited an outside institution with the same symptoms of persisting cough. The patient had a large, painless, right-sided supraclavicular mass. From radiological investigation of the neck and chest a supraclavicular 4x3,5xm mass was discovered. A mass was also incidentally found in the left breast and the patient was diagnosed with early-stage carcinoma that was treated with breast-conserving surgery and Tamoxifen for 1 year.

The patient was then referred to a specialized center for further investigation. After a PET-CT scan was performed the mass was suspected to be encapsulated but not highly vascular. The biochemical tests were normal. CBC showed microcytosis and evidence of iron deficiency with low serum iron and low ferritin. ANA was +1/4. Serology for HHV8 was negative. The patient underwent surgery and partial removal of the mass was achieved due to high vascularity. Incisional Biopsy showed features suggestive of Unicentric Castleman disease. Radiation was not recommended due to the recent breast cancer history of the patient. The patients' cough symptoms went away after surgery and was followed up regularly with no mass growth reported for 11 years.

From our examination a supraclavicular non-mobile, non-tender right mass without overlying skin changes were noted. Subsequent Neck and Thorax CT imaging with contrast revealed a 6x4,2x2,5cm supraclavicular mass extending in the upper mediastinum, with no other masses (Fig. 1), and accordingly the patient underwent fine needle aspiration (FNA) biopsy that revealed normal lymphoid tissue without evidence of malignancy. The analysis showed small-moderate cellularity and degenerative mechanical alterations. Histiocytes, rarely with iron-phage macrophage characters, isolated or in histiocyte aggregates, small polymorphous lymphocyte population, lymphohistiocytic aggregates were rec-



Εικ. 2: Διεγχειρητικές κλινικές εικόνες της χειρουργικής επέμβασης για την αφαίρεση του όγκου. α: Διεγχειρητική εικόνα πριν την αφαίρεση του όγκου, β: Διεγχειρητική εικόνα μετά την αφαίρεση του όγκου, γ: Όγκος 5,7 εκατοστών που αφαιρέθηκε από τον τράχηλο.

Fig. 2: Intraoperative clinical pictures of surgical procedure for mass removal; a: Intraoperative picture before mass excision, b: Intraoperative picture after mass excision, c: 5,7cm mass excised from the neck.

ρίς αντίθεση αποκάλυψε έναν υπερκλείδιο όγκο 6x4,2x2,5 εκατοστών που επεκτεινόταν στο άνω μεσοθωράκιο, χωρίς άλλους όγκους (Εικ. 1) και η ασθενής υποβλήθηκε αντίστοιχα σε αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (ΑΛΒ) που αποκάλυψε φυσιολογικό λεμφικό ιστό χωρίς στοιχεία κακοήθειας. Η ανάλυση έδειξε μικρή προς μέτρια κυτταροβρίθεια και εκφυλιστικές μηχανικές παραλλαγές. Εντοπίστηκαν ιστοκυττάρια, σπανίως με χαρακτηριστικά μακροφάγων που φαγοκυτταρώνουν σίδηρο, μεμονωμένα ή σε συσσωματώματα ιστοκυττάρων, μικρός πληθυσμός πολυμορφοπύρηνων λεμφοκυττάρων και λεμφο-ιστιολυτικά συσσωματώματα. Ο όγκος (Εικ. 2) αφαιρέθηκε πλήρως με γενική αναισθησία με οριζόντια τραχηλική τομή και τα κύρια αγγεία αφαιρέθηκαν από τον όγκο που στάλθηκε στη συνέχεια για βιοψία. Τα συμπτώματα της ασθενούς υποχώρησαν μετά την αφαίρεση του όγκου.

Η ιστοπαθολογική εξέταση ενός όγκου 5,7x4,8x3,8 εκατοστών έδειξε ένα λεμφαδένα με επαρκή βαθμό διαταραχής της αρχιτεκτονικής του, αγγειακή υπερπλασία με υαλοποίηση των τοιχωμάτων (Εικ. 3α), πάχυνση της κάψας του λεμφαδένα (Εικ. 3β) καθώς και χαρακτηριστικές μεταβολές στη διευθέτηση των αγγείων και δίδυμα κέντρα («θυλάκια σχήματος ζαχαρωτού», «κρεμμυδοειδές δέρμα», «δίδυμία») (Εικ. 3γ, δ).

Εντοπίστηκαν επίσης εκτεταμένη ίνωση, υαλοποίηση και εναπόθεση αλάτων ασβεστίου. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαίωσαν τη διάγνωση MNK υαλώδους αγγειακού τύπου. Η ασθενής παραμένει σταθερή έξι μήνες μετά τη δεύτερη χειρουργική επέμβαση χωρίς σημεία ή συμπτώματα υποτροπής.

ognized. The mass (Fig. 2) was totally resected under general anesthesia with horizontal neck incision and the main vessels were dissected from the tumor that was later sent for biopsy. The patient's symptoms resolved after mass excision.

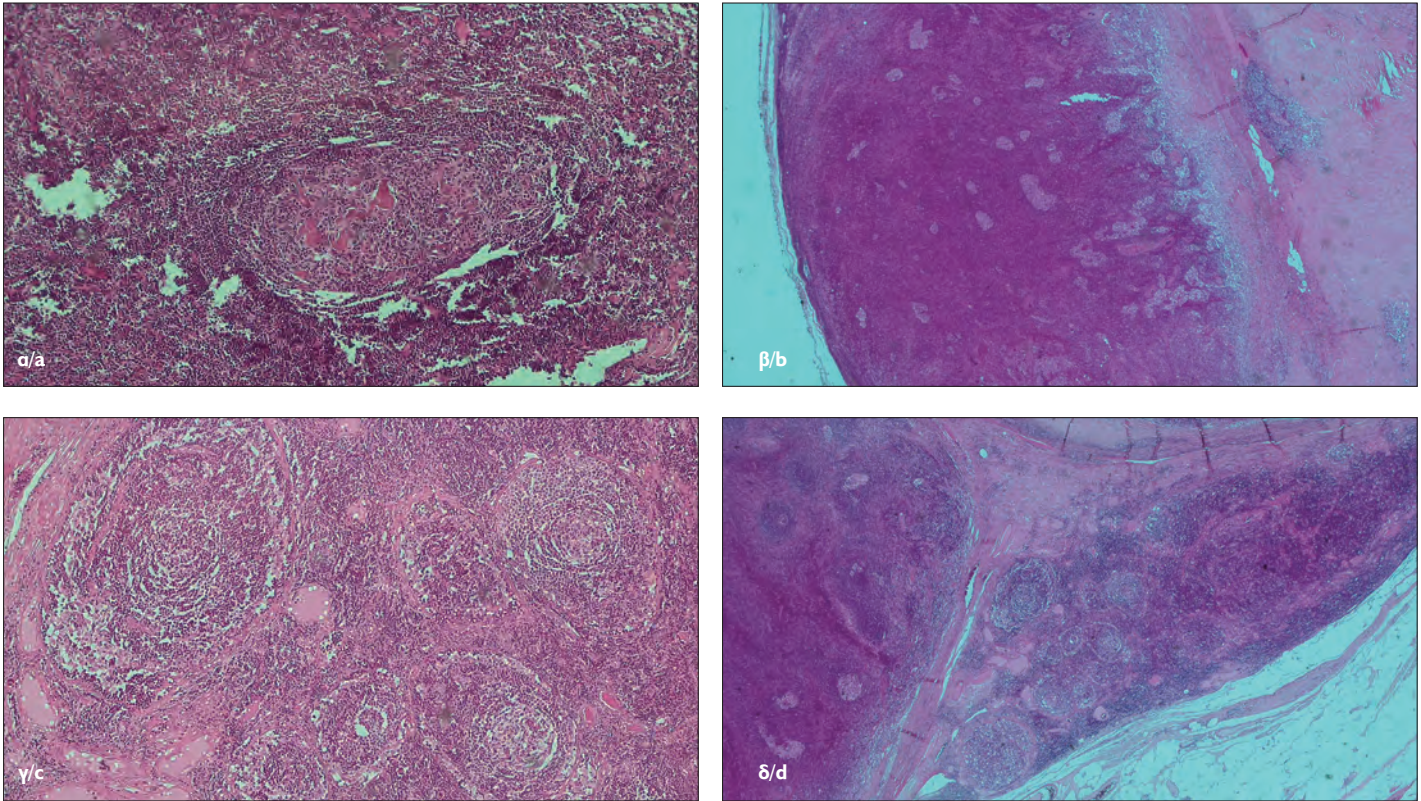
The histopathological examination of a 5.7x4.8x3.8cm mass showed a lymph node with a sufficient degree of disturbance of the architecture, vascular hyperplasia with vitrification of the walls (Fig. 3a), thickening of the lymph node capsule (Fig. 3b) as well as characteristic alterations in the arrangement of vessels and germinal centers ("lollipop follicles", "onion skin", "twinning") (Fig. 3c and 3d).

Extensive fibrosis, vitrification and deposition of calcium salts were also found. The above findings confirmed the Unicentric hyaline vascular Castleman's disease diagnosis.

The patient 6 months after the second surgery remains stable with no signs or symptoms of recurrent disease.

DISCUSSION

Castleman's disease (CD), also known as angiofollicular lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, and angiofollicular lymphoid hamartoma, is a rare and diverse lymphoproliferative disorder that was initially elucidated by Benjamin Castleman in the 1950s [1]. It has a primarily benign nature. Based on the distribution of enlarged lymph nodes, it is clinically categorized into two forms: unicentric CD (UCD) and multicentric CD



Εικ. 3: Λεμφικός ιστός με θυλακιοειδή υπερπλασία παρατηρείται σε μικροφωτογραφίες, που αποτελείται από λεμφικούς αδένες ποικίλλου μεγέθους και σχήματος. α: χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση 100X: αυξημένοι αριθμοί παχυμένων και υαλοποιημένων φλεβιδίων που παρατηρούνται στο κέντρο λεμφικών θυλακίων και ζώνες μανδύα, β: χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση 25X: Αυτά τα διακριτά θυλάκια παρατηρήθηκε πως εμφανίζουν ατροφικά υαλοποιημένα δίδυμα κέντρα και μία ευρεία ζώνη μανδύα που δημιουργεί μία κρεμμυδοειδή εμφάνιση, γ: χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση 100X: αιμοφόρα αγγεία διεισδύουν στα σπερματικά κέντρα υπό τη σωστή γωνία και προσδίδουν μία εμφάνιση "ζαχαρωτού" στο θυλάκιο, δ: χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, μεγέθυνση 25X: Παρατηρούνται περισσότερα από ένα σπερματικά κέντρα εντός ενός μονήρους μανδύα (αδελφοποίηση).

Fig. 3: Lymphoid tissue with follicular hyperplasia seen in Photomicrographs, composed of lymphoid follicles of fluctuating size and shape. a: H&E staining, 100x magnification: Elevated numbers of thickened and hyalinized venules seen in the center of lymphatic follicles and mantle zones; b: H&E staining, 25x magnification: These distinctive follicles were observed to have atrophic hyalinized germinal centers and a broad mantle zone creating an onion-skin appearance; c: H&E staining, 100x magnification: Blood vessels penetrate the germinal center at right angles and give a "lollipop" appearance to the follicle; d: H&E staining, 25x magnification: More than one germinal centers are present within a single mantle (twinning).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Castleman (NK), γνωστή επίσης και ως αγγειοθυλακιδής λεμφοειδής υπερπλασία, γιγαντιαία λεμφοειδής υπερπλασία και αγγειοθυλακιδής λεμφοειδής αμάρτωμα, είναι μία σπάνια και ποικιλόμορφη λεμφο-επεκτατική διαταραχή που διεκρινίστηκε αρχικά από τον Benjamin Castleman τη δεκαετία του '50 [1]. Έχει κυρίως καλοήγη φύση. Με βάση την κατανομή των διογκωμένων λεμφαδένων, κατηγοριοποιείται κλινικά σε δύο μορφές: μονοκεντρική NK (MNK) και πολυκεντρική NK (ΠNK). Η ΠNK μπορεί να διαχωριστεί περαιτέρω σε ΠNK που σχετίζεται με τον ανθρώπινο ερπητοϊό-8 (HHV-8), ΠNK που σχετίζεται με πολυνευροπάθεια, ενδοκρινοπάθεια, οργανομεγαλία, δερματικές μεταβολές (POEMS) και μονοκλωνική γαμμαπάθεια και την ιδιοπαθή ΠNK (i ΠNK) [1, 2, 14, 17]. Η συχνότητα της MNK είναι περίπου 15 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο ασθενών, χωρίς προδιάθεση φύλου [1, 3, 4]. Η τυπική ηλικία διάγνωσης για MNK είναι περίπου τα 40 έτη, μικρότερη από την ΠNK, που διαγιγνώσκεται περίπου

(MCD). MCD can be further divided into MCD associated with human herpes virus - 8 (HHV - 8), MCD linked to polyneuropathy, endocrinopathy, organomegaly, skin changes (POEMS), and monoclonal gammopathy and idiopathic MCD (iMCD) [1,2,14,17].

The incidence of UCD is approximately 15 cases per million patient years, with no gender predilection [1,3,4]. Typical diagnostic age for UCD is around 40 years old, younger than those with MCD, who are diagnosed around the age of 60 [3,5,16].

UCD is most commonly found in the mediastinum, with less prevalent extrathoracic locations including the neck, axilla, abdomen, and pelvis, although it can occur at any lymph node site [1,3,16]. Cases situated in the retroperitoneum often grow undetected for extended periods and can attain substantial dimensions. A similar scenario can occur in the mediastinum [16]. In our case we have observed that the neck mass remained dimensionally stable over the years.

Pathologically, CD is primarily classified into three sub-

στην ηλικία των 60 ετών[3, 5, 16].

Η MNK εντοπίζεται συνήθως στο μεσοθωράκιο, με λιγότερο επικρατείς εξωθωρακικές εντοπίσεις συμπεριλαμβανομένων του τραχήλου, της μασχάλης, της κοιλιάς και της λεκάνης, παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε περιοχή με λεμφαδένες[1, 3, 16]. Οι περιπτώσεις που εντοπίζονται στην οπισθοπεριτοναϊκή χώρα συνήθως αναπτύσσονται χωρίς να εντοπιστούν για μεγάλες χρονικές περιόδους και μπορεί να αποκτήσουν σημαντικές διαστάσεις. Ένα παρόμοιο σενάριο μπορεί να παρατηρηθεί στο μεσοθωράκιο[16]. Στην περίπτωση μας είχαμε παρατηρήσει πως ο τραχηλικός όγκος παρέμεινε σταθερός σε διαστάσεις με την πάροδο των χρόνων.

Παθολογικά, η NK ταξινομείται κυρίως σε 3 υπότυπους: υαλοειδή αγγειακό υπότυπο (YA-NK), πλασματοκυτταρικό υπότυπο (ΠΚ-NK) και μικτό τύπο (MT-NK)[7]. Τα χαρακτηριστικά της YA-NK παρατηρούνται κυρίως σε περιπτώσεις MNK, στις οποίες οι ασθενείς συνήθως δεν εμφανίζουν τα ιδιοσυστατικά συμπτώματα ή εκτεταμένη παραγωγή κυτοκινών. Οι λεμφαδένες εμφανίζουν θυλακοειδή υπερπλασία με αφύσικα σπερματικά κέντρα, αυξημένη αγγειοβρίθεια με εναπόθεση υαλίνης, αξιολογούμετα και/ή δυσπλαστικά θυλακοειδή δενδρική κύτταρα (ΘΔΚ) και διευρυμένες ζώνες μανδύα που προσομοιάζουν μία κρεμμυδοειδή εμφάνιση. Συχνά, είναι εμφανή αιμοφόρα αγγεία ακτινωτής διείσδυσης, που δημιουργούν μία εμφάνιση «ζαχαρωτού», μαζί με πολυάριθμα σπερματικά κέντρα εντός της ίδιας ζώνης μανδύα που είναι γνωστά ως εκκολαπτόμενα ή αδελφοποιημένα. Σφικτά συμπλέγματα πλασματοκυτταρικών δενδρικών κυττάρων και διαταραχές στην αρχιτεκτονική με εξαλειμμένους κόλπους είναι επίσης συνήθη. Η YA MNK τυπικά δεν εμφανίζει ενδοθυλακική πλασματοκυττάρωση. Περίπου 10-20% των περιπτώσεων MNK εμφανίζουν ιστοπαθολογική εικόνα πλασματοκυττάρωσης, που χαρακτηρίζεται από διανοητικά μεγέθη σπερματικών κέντρων, ενδοθυλακική πλασματοκυττάρωση και σποραδικά συστηματικά φλεγμονώδη συμπτώματα. Οι ασθενείς που προσβάλλονται από ΠΚ MNK ή μικτή MNK εμφανίζουν μερικές φορές συμπτώματα που προσομοιάζουν την i ΠNK, συμπεριλαμβανομένων νυκτερινής εφίδρωσης, πυρετού, ανορεξίας, απώλειας βάρους και εμφανίζονται με αφύσικους εργαστηριακούς δείκτες όπως αναιμία, υπολευκωματιναιμία, αυξημένη τιμή καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΕΤΚ) ή C-ενεργού πρωτεΐνης (CRP), ή υπεργαμμασφαιριναιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις MNK, ειδικά στον ΠΚ υπότυπο, μπορεί να καταλήξουμε σε AA αμυλοείδωση και μη σχετιζόμενα με αμυλοείδωση νεφρικά προβλήματα. Το προσδόκιμο επιβίωσης παραμένει γενικά ανεπιθύηστο μετά από μία διάγνωση MNK. Ωστόσο, οι ασθενείς με MNK αντιμετωπίζουν ένα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προβλημάτων όπως παρανεοπλασματική πέμφιγα (ΠΝΠ), αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (ΑΒ), αγγειακών νεοπλασμάτων, AA αμυλοείδωσης και δυνητικά λεμφωμάτων[1].

types: hyaline vascular subtype (HV-CD), plasma cell subtype (PC-CD), and mixed type (MT-CD) [7]. HV-CD features are predominantly observed in UCD cases, where patients usually lack constitutional symptoms or excessive cytokine production. Lymph nodes display follicular hyperplasia with abnormal germinal centers, increased vascularity with hyaline deposition, notable and/or dysplastic follicular dendritic cells (FDCs), and expanded mantle zones resembling an onion-skin appearance. Often, radially penetrating blood vessels are present, creating a lollipop-like appearance, along with numerous germinal centers inside the same mantle zone known as budding or twinning. Tight clusters of plasmacytoid dendritic cells and disruptions in the architecture with obliterated sinuses are also common. HV UCD typically lacks interfollicular plasmacytosis. Around 10-20% of UCD cases exhibit PC histopathology, characterized by varying germinal center sizes, interfollicular plasmacytosis, and sporadically systemic inflammatory symptoms. Patients affected by PC UCD or mixed UCD sometimes experience iMCD-like symptoms, including night sweats, fever, anorexia, weight loss, and present with abnormal laboratory markers such as anemia, hypoalbuminemia, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP), or hypergammaglobulinemia. In some cases, UCD, especially the PC subtype, can lead to AA amyloidosis and non-amyloidosis-related renal issues. Life expectancy generally remains unaffected following a UCD diagnosis. However, UCD patients face an elevated risk of developing conditions such as paraneoplastic pemphigus (PNP), bronchiolitis obliterans (BO), vascular neoplasms, AA amyloidosis, and potentially lymphomas [1].

Symptoms

Unicentric Castleman's disease (UCD) is predominantly HHV-8-, however, there are rare instances of positive cases that shall be classified and subsequently addressed as localized HHV - 8 - associated CD [1]. In many UCD cases, the diagnosis is incidental, with asymptomatic lymphadenopathy being common [1,6]. Potential symptoms can arise due to mass size and pressuring on adjacent structures (like neurovascular bundles, airways, or ureters), leading to cough, chest pain, dyspnea, or they can remain entirely asymptomatic, featuring a painless solitary mass often discovered incidentally [1,6]. Pain or discomfort are frequent patient complaints. Additional CD symptoms encompass significant weight loss (upwards of 10% over 6 months), subfebrile or febrile episodes and night sweats [1,1,3,14,16,17].

Pathogenesis

Exorbitant cytokine production underpins the pathogenesis of CD. UCD and POEMS-associated MCD result from somatic mutations in monoclonal stromal and plasma cells. In HHV - 8 - associated MCD, HHV-8 trig-

Συμπτώματα

Η ΜΝΚ συνδέεται κυρίως με τον HHV-8. Ωστόσο, υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις θετικών περιστατικών που θα πρέπει να ταξινομηθούν και στη συνέχεια να αντιμετωπιστούν ως εντοπισμένη ΝΚ σχετιζόμενη με HHV-8 [1]. Σε πολλές περιπτώσεις ΜΝΚ η διάγνωση είναι τυχαία, με την ασυμπτωματική λεμφαδενοπάθεια να είναι συχνή [1, 6]. Δυναμικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν λόγω του μεγέθους του όγκου και την πίεση σε παρακείμενους ιστούς (όπως νευροαγγειακά συμπλέγματα, αεραγωγούς ή ουρητήρες), που οδηγούν σε βήχα, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, ή μπορεί να παραμείνουν εντελώς ασυμπτωματικοί, εμφανίζοντας ένα ανώδυνο μονήρη όγκο που συχνά ανακαλύπτεται τυχαία [1, 6]. Ο πόνος ή η δυσανεξία αποτελούν συχνές ενοχλήσεις των ασθενών. Επιπρόσθετα συμπτώματα ΝΚ περιλαμβάνουν σημαντική απώλεια βάρους (άνω του 10% σε έξι μήνες), υποεμπύρετα ή εμπύρετα επεισόδια και νυκτερινή εφίδρωση [11, 13, 14, 16, 17].

Παθογενετικός μηχανισμός

Η υπερβολική παραγωγή κυτοκίνης θεμελιώνει τον παθογενετικό μηχανισμό της ΝΚ. Η ΜΝΚ και η ΠΝΚ που σχετίζεται με ΡΟΕΜΣ προκύπτουν από σωματικές μεταλλάξεις σε μονοκλωνικά κύτταρα της βασικής στοιβάδας και πλασματοκύτταρα. Σε ΠΝΚ που σχετίζεται με HHV-8, ο ιός διεγείρει μία αύξηση της κυτοκίνης που πυροδοτείται από την ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της ΠΝΚ παραμένει άγνωστος, οι επιστημονικές υποθέσεις περιλαμβάνουν αυξημένη IL-6 που συνδέεται με αυτοάνοσους μηχανισμούς, έκτοπη απελευθέρωση κυτοκίνης από καρκινικά κύτταρα και/ή μη HHV-8 ιική σήμανση [14].

Ο παθογενετικός μηχανισμός της ΜΝΚ δεν είναι πλήρως κατανοητός, ωστόσο νέα στοιχεία υποδεικνύουν πως ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκύπτουν από κλωνική επέκταση των λεμφαδενικών κυττάρων της βασικής στοιβάδας, συμπεριλαμβανομένων των θυλακοειδών δενδρικών κυττάρων (ΘΔΚ). Τα ΘΔΚ εδρεύουν στο σπερματικό κέντρο δευτερογενών θυλακίων και αλληλεπιδρούν με Β κύτταρα κατά τη διάρκεια αντίδρασης σπερματικών κέντρων μέσω παρουσίας αντιγόνων και έκκρισης κυτοκινών. Η δυσλειτουργία των ΘΔΚ θα μπορούσε να υποδεικνύεται από ατροφικά σπερματικά κέντρα χωρίς Β κύτταρα στην ΜΝΚ. Η ολική ακολουθία εξωνίων πρόσφατα οδήγησε στην αναγνώριση σωματικών μεταλλάξεων για λειτουργικό όφελος στην περιοχική του γονιδίου της PDGFRB κίνησης σε ορισμένους ασθενείς με ΜΝΚ με υαλοειδή-αγγειακή ιστοπαθολογική εικόνα. Αυτές οι μεταλλάξεις εντοπίζονται σε CD45 αρνητικά κύτταρα, αντιπροσωπεύοντας πιθανώς κύτταρα της βασικής στοιβάδας [1].

Δευτερογενής κακοήθεια

Η ΝΚ είναι καλοήθης, ωστόσο σχετίζεται σημαντικά με ορισμένες κακοήθειες, όπως τα λεμφώματα Β κυττάρων

gers a viral cytokine surge fueled by interleukin-6 (IL-6). While the exact mechanism of iMCD remains elusive, hypotheses include elevated IL-6 linked to autoimmune mechanisms, ectopic cytokine release by tumor cells, and/or non-HHV-8 viral signaling [14].

UCD pathogenesis is not fully understood, however new evidence suggests that some cases might stem from clonal expansion of lymph node stromal cells, including follicular dendritic cells (FDCs). The FDCs reside in the germinal center of secondary follicles and interact with B cells during germinal center reaction through antigen presentation and cytokine secretion. FDC dysfunction could be indicated by atrophic B cell-depleted germinal centers in UCD. Whole-exome sequencing recently identified gain-of-function somatic mutations in the PDGFRB gene's kinase domain in some UCD patients with hyaline-vascular histopathology. These mutations were localized to CD45-negative cells, likely representing stromal cells [1].

Secondary malignancy

Castleman's disease itself is non-malignant, yet it exhibits significant associations with some other malignancies, such as B-cell lymphomas and POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathies, monoclonal gammopathies, and some skin abnormalities like pemphigus) [11, 12].

Secondary malignancies are not rare in CD. Patients affected by UCD are at higher risk to develop follicular dendritic cell sarcomas as well as both Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma thus, necessitating vigilant follow-up [3,5,10,16].

Treatment

Interleukin-6 (IL-6) plays a multifaceted role, stimulating hematopoiesis in the bone marrow together with plasma cell differentiation, causing CD's systemic symptoms. HHV-8 encodes a viral IL-6 analog comparable both structurally and functionally to human IL-6, contributing to MCD associated with HHV-8. Treatment involving rituximab-based regimens is applicable [8,17]. A recommended first-line therapy for mild-symptom HHV-8-MCD involves rituximab (375mg/m² weekly for 4 weeks). Acute organ dysfunction or systemic symptoms warrant consideration of etoposide (100mg/m² weekly for 4 weeks). Cases with severe symptoms and coexisting Kaposi's sarcoma might necessitate anthracycline therapy [8].

Asymptomatic MCD cases can be monitored without intervention. No standard therapy exists for iMCD. Despite testing negative for HHV-8, iMCD patients often display elevated IL-6 levels. Excessive IL-6 signaling's role in iMCD pathogenesis has led to the development of IL-6 targeting therapies. Nonetheless, a substantial portion (50-66%) of iMCD patients show resistance to

και το σύνδρομο POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθειες, μονοκλωνικές γαμμαπάθειες και ορισμένες δερματικές ανωμαλίες όπως η πέμφιγα)[11, 12].

Οι δευτερογενείς ανωμαλίες δεν είναι σπάνιες στη ΝΚ. Οι ασθενείς που προσβάλλονται από ΜΝΚ εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκωμάτων δενδριτικών κυττάρων καθώς και λέμφωμα Hodgkin και non-Hodgkin, απαιτώντας εντατικούς επαναλέγχους[3, 5, 10, 16].

Θεραπεία

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παίζει ένα πολυδιάστατο ρόλο, διεγείροντας την αιματοποίηση στο μυελό των οστών μαζί με τη διαφοροποίηση των πλασματοκυττάρων, προκαλώντας συστηματικά συμπτώματα της ΝΚ. Ο HHV-8 κωδικοποιεί ένα ιικό ανάλογο IL-6, συγκρίσιμο τόσο δομικά όσο και λειτουργικά με την ανθρώπινη IL-6, συμβάλλοντας στην ΠΝΚ που σχετίζεται με το συγκεκριμένο ιό. Η θεραπεία που περιλαμβάνει συνταγές με βάση τη ριτουξιμάμπη είναι εφαρμόσιμη[8, 17]. Μία προτεινόμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για ΠΝΚ σχετιζόμενη με HHV-8 με ήπια συμπτώματα περιλαμβάνει ριτουξιμάμπη (375mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες). Η οξεία οργανική δυσλειτουργία ή συστηματικά συμπτώματα δικαιολογούν να αναλογιστούμε τη χρήση ετοπσοσίδης (100mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες). Περιπτώσεις με σοβαρά συμπτώματα και συνυπάρχον σάρκωμα Kaposi μπορεί να απαιτούν θεραπεία με ανθρακυκλίνη[8].

Τα ασυμπτωματικά περιστατικά ΠΝΚ μπορούν να παρακολουθούνται χωρίς παρέμβαση. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την ΠΝΚ. Παρά την αρνητική δοκιμασία για HHV-8, οι ασθενείς με ΠΝΚ συχνά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα IL-6. Ο ρόλος της υπερβολικής σήμανσης IL-6 στον παθογενετικό μηχανισμό της ΠΝΚ έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν την IL-6. Πάντως, ένα σημαντικό ποσοστό (50-66%) των ασθενών με ΠΝΚ εμφανίζουν αντοχή στους αναστολείς IL-6. Ο μηχανιστικός στόχος της βιοχημικής οδού της ραπαμυκίνης (mTOR), ενός σημαντικού ρυθμιστή των κυτταρικών λειτουργιών, έχει θεωρηθεί μία δεύτερη γραμμή θεραπείας της ΠΝΚ. Ωστόσο, η έλλειψη εκτεταμένων κλινικών δειγμάτων καθιστά την ακριβή πρωτεϊνική έκφραση της οδού mTOR σε ασθενείς με ΝΚ αβέβαιη[17].

Η πλήρης χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί την θεραπεία εκλογής για τη ΜΝΚ, προσφέροντας θεραπευτική δυνατότητα και την εξάλειψη συστηματικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών ανωμαλιών αν προκύψουν[3, 17, 18]. Οι χειρουργικές προσεγγίσεις ποικίλλουν από ανοιχτές έως ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές (λαπαροσκόπηση, θωρακοσκόπηση). Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η δυνατότητα πλήρους αφαίρεσης του όγκου χωρίς να τίθενται σε κίνδυνο ζωτικοί ιστοί είναι σημαντική, επομένως η λήψη του αποτελέσματος της βιοψίας πριν το χειρουργείο είναι ιδανική. Για βλάβες που θεωρούνται μη χειρουργήσιμες, ενδείκνυται η μερική αφαίρε-

IL-6 blockers. The mechanistic target of the rapamycin (mTOR) pathway, an important regulator of cellular functions, has been considered a second line iMCD treatment. However, the lack of extensive clinical samples makes the exact mTOR pathway protein expression in CD patients uncertain [17].

Complete surgical removal of the mass is the preferred therapy for UCD, offering curative potential and the elimination of systemic symptoms and laboratory abnormalities if present [3,17,18]. Surgical approaches range from open to minimally invasive techniques (laparoscopy, thoracoscopy). During surgery, the feasibility of fully removing the tumor without endangering vital structures is essential, thus having a biopsy result preceding surgery is ideal. For lesions considered unresectable, partial resection and subsequent adjuvant radiotherapy or chemotherapy is indicated. Anti-interleukin 6 (siltuximab) or anti-CD20 (rituximab) is often used in Chemotherapy. Radiotherapy should be carefully considered based on mass localization due to potential harm to vital structures. A watch-and-wait approach might be feasible in some cases, but adjustments should be made if disease progression becomes evident [16].

In challenging cases where critical vessels or organs are compressed or adhered to, rendering surgical resection impossible, radiation therapy, embolization, or neoadjuvant therapy with rituximab or siltuximab/tocilizumab might be employed as adjuvant measures to shrink the tumor before surgical resection. Associated paraneoplastic pemphigus (PNP) often but not always shows signs of improvement in a year, and renal disease not related to amyloidosis may resolve within 12 months after surgical removal. Associated AA amyloidosis related symptoms generally ameliorate over subsequent years following unicentric disease elimination [5].

While consensus on iMCD and UCD treatment has been reached by the CDCN, diverse approaches and regimens continue to be employed, particularly in regions like China where the recommended first-line iMCD treatment, siltuximab, remains limited [1,2].

Investigations:

Standard CD investigations usually initiate with lymph node biopsy, which is then followed by radiological exploration, ideally utilizing positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). Additional assessments encompass complete blood count, serum chemistry, inflammation markers, HHV-8 and human immunodeficiency virus (HIV) serology, serum cytokine levels, protein electrophoresis, immunofixation, as well as quantitative immunoglobulins [14].

For UCD patients, laboratory test results generally fall within normal ranges, though anemia, elevated C-reactive protein (CRP), elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), as well as other abnormalities can be pres-

ση και η επακόλουθη συμπληρωματική ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Αντι-ιντερλευκίνη-6 (σιλτουξιμάμπη) ή αντι-CD20 (ριτουξιμάμπη) συχνά χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με προσοχή με βάση τον εντοπισμό του όγκου λόγω της πιθανής βλάβης ζωτικών ιστών. Μία προσέγγιση παρακολούθησης και αναμονής μπορεί να είναι εφικτή σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά θα πρέπει να πραγματοποιούνται ρυθμίσεις αν είναι εμφανής η εξέλιξη της νόσου [16].

Σε δύσκολες περιπτώσεις που συμπίπτουν ή προσκολλώνται ζωτικά όργανα ή μεγάλα αγγεία, καθιστώντας αδύνατη τη χειρουργική αφαίρεση, η ακτινοθεραπεία, ο εμβολισμός ή η επικουρική χημειοθεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σιλτουξιμάμπη/τοκιλιζουμάμπη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά μέτρα για τη συρρίκνωση του όγκου πριν τη χειρουργική αφαίρεση. Η σχετιζόμενη παρανεοπλασματική πέμφιγα (ΠΝΠ) συχνά αλλά όχι πάντα εμφανίζει σημεία βελτίωσης σε ένα χρόνο και η νεφρική νόσος που δε σχετίζεται με την αμυλοείδωση μπορεί να εξαλειφθεί εντός 12 μηνών μετά τη χειρουργική αφαίρεση. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΑΑ αμυλοείδωση γενικά εξομαλύνονται στα επακόλουθα χρόνια μετά την εξάλειψη της μονοκεντρικής νόσου [5].

Παρόλο που υπάρχει συμφωνία για την θεραπεία της i ΠΝΚ και ΜΝΚ από το CDCN, διαφορετικές προσεγγίσεις και θεραπείες συνεχίζουν να εφαρμόζονται, ειδικά σε περιοχές όπως η Κίνα στην οποία η προτεινόμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για την i ΠΝΚ με σιλτουξιμάμπη εφαρμόζεται σε περιορισμένη έκταση [1, 2].

Διαγνωστικές εξετάσεις:

Οι τυπικές διαγνωστικές εξετάσεις NK συνήθως ξεκινούν με βιοψία λεμφαδένων, η οποία ακολουθείται στη συνέχεια από ακτινολογική διερεύνηση, χρησιμοποιώντας ιδανικά τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων/υπολογιστική τομογραφία (PET/CT). Επιπρόσθετες εκτιμήσεις περιλαμβάνουν πλήρη αιματολογικό έλεγχο, ορολογικές εξετάσεις, δείκτες φλεγμονής, ορολογικές εξετάσεις για HHV-8 και HIV, επίπεδα κυτοκίνης ορού, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, ανοσοκαθάρωση, καθώς και ποσοτικές ανοσοσφαιρίνες [14].

Για ασθενείς με ΜΝΚ, τα εργαστηριακά αποτελέσματα γενικά εμπίπτουν εντός φυσιολογικών τιμών, παρόλο που μπορεί να εμφανιστούν αναιμία, αυξημένη C ενεργός πρωτεΐνη (CRP), καθώς και άλλες ανωμαλίες [17]. Αντίθετα, η ΠΝΚ χαρακτηρίζεται από διάχυτη λεμφαδενοπάθεια, συστηματική φλεγμονή και οργανική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ΠΝΚ μπορεί να εμφανίζουν λευκοκυττάρωση, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία ή θρομβοκυττάρωση, αυξημένη CRP, αυξημένη IL-6, αυξημένη ESR, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένα επίπεδα Ig G, υπολευκωματιναιμία και νεφρική δυσλειτουργία [14].

Η προεγχειρητική βιοψία, παρόλο που δεν είναι πάντα οριστική, διατηρεί σημαντική αξία και η βιοψία με λεπτή

ent [17]. Conversely, MCD is characterized by diffuse lymphadenopathy, systemic inflammation, and organ dysfunction. MCD patients might exhibit leukocytosis, anemia, thrombocytopenia or thrombocytosis, elevated CRP, increased IL-6, increased ESR, elevated liver enzymes, increased IgG levels, hypoalbuminemia, and renal dysfunction [14].

Preoperative biopsy, though not always definitive, holds considerable value and Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) is often deemed beneficial [3, 16]. A confirmed diagnosis relies on postoperative histopathological evaluation of the lymph node biopsy [6-8].

The distinctive presentation of angiofollicular hyperplasia or Castleman disease within lymph nodes depends on internal structural changes. The hypoechogenic appearance on ultrasound arises from hyperplastic vessels undergoing hyaline transformation and plasma cell presence. However, these features aren't discriminative enough from other lymphadenopathies. Contrast enhancement in computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) is attributed to increased vessel hyperplasia within affected lymph nodes. The enhancement persists in the venous phase due to vessel hyalinization, but later leakage of the contrast agent in the extravascular space results in reduced late-phase enhancement, differentiating it from neuroendocrine tumors. 18F fluorodeoxyglucose (FDG) is considered as the optimal radiopharmaceutical for positron emission tomography [16].

Differential diagnosis for the various CD subtypes is extensive, even after a lymph node biopsy aligns with the characteristics of CD. UCD, HHV8-MCD, and POEMS-MCD have more narrow differentials with less exclusions than iMCD. Not many diseases other than lymphomas are found to present solitary enlarged lymph nodes resembling histopathology similar to CD. Diagnostic biomarkers (HHV8 in HHV8-MCD and M-protein in POEMS-MCD) aid in diagnosis. For iMCD, diverse autoimmune diseases, infections, malignancies, and acute conditions like systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, and hemophagocytic lymphohistiocytosis pose a differential diagnosis. iMCD-TAFRO and iMCD-NOS, being heterogeneous, differentiate in their respective differential diagnoses. iMCD-TAFRO poses challenges against distinguishing SLE, acute HIV, myelofibrosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis, while iMCD-NOS's differential diagnosis involves IgG4-related diseases, autoimmune lymphoproliferative syndrome and Rosai-Dorfman [5]. Pathologically, HV features of CD may overlap with advanced stages of HIV-related lymphadenopathy, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, and thymomas. Features of PC can be observed in various conditions, including infections, malignancies, autoimmune diseases and immunodeficiencies [5]. UCD presents a broad differential diagnosis, encom-

βελόνα αναρρόφησης (ΒΛΒΑ) συχνά κρίνεται επωφελής[3, 16]. Μία επιβεβαιωμένη διάγνωση στηρίζεται στη μετεγχειρητική ιστοπαθολογική αξιολόγηση της βιοψίας των λεμφαδένων.[6-8]

Η ξεχωριστή εμφάνιση της αγγειοθλακιδώδους υπερπλασίας ή της ΝΚ εντός λεμφαδένων εξαρτάται από τις εσωτερικές δομικές μεταβολές. Η υποχονοϊκή εμφάνιση στους υπερήχους προκύπτει από τα υπερπλαστικά αγγεία που υποβάλλονται σε υαλινώδη μετάπτωση και την ύπαρξη πλασματοκυττάρων. Ωστόσο, αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι αρκετά ευδιάκριτα μεταξύ άλλων λεμφαδενοπαθειών. Η ενίσχυση της αντίθεσης στην υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία αποδίδεται στην αυξημένη αγγειακή υπερπλασία εντός προσβεβλημένων λεμφαδένων. Η ενίσχυση παραμένει στη φλεβώδη φάση λόγω της υαλινοποίησης αγγείων, αλλά η μετέπειτα διαρροή του παράγοντα αντίθεσης στην εξωαγγειακή φάση οδηγεί σε μειωμένη ενίσχυση όψιμης φάσης, διαφοροποιώντας τη από νευροενδοκρινικούς όγκους. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη 18F (FDG) θεωρείται ως το βέλτιστο ακτινοφαρμακευτικό σκεύασμα για τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων[16].

Η διαφορική διάγνωση για τους διάφορους υπότυπους της ΝΚ είναι εκτεταμένη, ακόμη και μετά μία βιοψία λεμφαδένων σύμφωνη με τα χαρακτηριστικά της ΝΚ. Η ΜΝΚ, ο HHV-8, η ΠΝΚ και η ΡΟΕΜΣ-ΠΝΚ έχουν λιγότερα διακριτά χαρακτηριστικά με λιγότερες εξαιρέσεις από την ι ΠΝΚ. Δεν υπάρχουν πολλά άλλα νοσήματα εκτός των λεμφωμάτων που να εμφανίζουν διόγκωση μονήρων λεμφαδένων που να εμφανίζουν παρόμοια ιστοπαθολογική εικόνα με την ΝΚ. Οι διαγνωστικοί βιολογικοί δείκτες (HHV-8 στην HHV-8 ΠΝΚ και η πρωτεΐνη Μ στην ΡΟΕΜΣ ΠΝΚ) βοηθούν στη διάγνωση. Για την ι ΠΝΚ, διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις, κακοήθειες και οξεία προβλήματα όπως ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση θέτουν μία διαφορική διάγνωση. Η ι ΠΝΚ-TAFRO και η ι ΠΝΚ-NOS, όντας ετερογενείς, διαφοροποιούνται στην αντίστοιχη διαφορική τους διάγνωση. Η ι ΠΝΚ-TAFRO αποτελεί μία πρόκληση στη διάκρισή της από τον ΣΕΛ, την οξεία HIV λοίμωξη, τη μυελονωμάτωση και την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση, ενώ η διαφορική διάγνωση της ι ΠΝΚ-NOS περιλαμβάνει νοσήματα σχετιζόμενα με Ig G4, το αυτοάνοσο λεμφοπλασματοειδές σύνδρομο και τη νόσο Rosai-Dorfman[5]. Παθολογικά, τα χαρακτηριστικά της ΝΚ μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται με προχωρημένα στάδια λεμφαδενοπάθεια σχετιζόμενη με HIV, αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα Τ κυττάρων και θυμώματα. Τα χαρακτηριστικά της ΠΝΚ μπορούν να παρατηρηθούν σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων, κακοηθειών, αυτοάνοσων νοσημάτων και ανοσοανεπαρκειών[5].

Η ΜΝΚ εμφανίζει μία ευρεία διαφορική διάγνωση, που περιλαμβάνει την καλοήγη εντοπισμένη λεμφαδενοπάθεια έως και κακοήγη νοσήματα όπως το λέμφωμα. Η

passing benign localized lymphadenopathy to malignant diseases like lymphoma. Differentiating between UCD and progression to a multicentric form is crucial and laboratory tests play a vital role [16]. While UCD usually presents with normal laboratory results, abnormalities are often evident in MCD, with include CBC + differential, biochemistry, total protein, albumin, electrophoresis, immunoglobulins, ferritin, iron, IL-6, and basic urine tests [16]. Such abnormalities may potentially be caused by multicentric form progression or potential associations with hematologic diseases like lymphoma, myeloma, the POEMS syndrome, or amyloidosis. Castleman's disease transforming into follicular dendritic cell sarcoma should also be ruled out [16]. The differential diagnosis depends on anatomical localization. Multicentric disease differs from other lymphoproliferative diseases by showing marked increase in affected lymph nodes, with the presence of clinical and laboratory symptoms distinguishing it from the unicentric form. Despite advanced imaging, definitive CD diagnosis prior to operation can be challenging [16].

Prognosis

Most CD patients experience a favorable prognosis. Furthermore, survival rates for UCD are typically better than for MCD [14], though this difference may not be statistically significant due to limited sample sizes and potential biases [15, 17]. Thrombocytopenia, elevated uric acid levels, and hypoalbuminemia are identified as poor prognostic indicators for CD [17].

CONCLUSION

CD represents an atypical heterogeneous group of lymphoproliferative disorders that share certain morphological characteristics involving lymph nodes or extranodal sites. This report outlines a specific instance of CD observed in our institution, showing very slow growth of the tumor. Lymphadenopathy persisting due to CD may be challenging to distinguish clinically from other common causes of lymphadenopathy such as TB, lymphoma, and nodal metastases. Consequently, it is very important to include Castleman's disease in the differential diagnoses in lymphadenopathies of this nature. Therefore, it's crucial to keep in mind that every individual diagnosed with CD should receive a systemic survey to rule out the possibility of overlooked lesions. Additionally future research would be recommended on the pathogenesis and development of UCD to help in the generation of more radical treatment methods.

διαφοροποίηση μεταξύ MNK και την εξέλιξη στην πολυκεντρική μορφή είναι κρίσιμη και οι εργαστηριακές εξετάσεις παίζουν σημαντικό ρόλο[16]. Παρόλο που η MNK εμφανίζεται συνήθως με φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, οι ανωμαλίες είναι συχνά εμφανείς στην ΠΝΚ, που περιλαμβάνουν διαφορικό δυναμικό CBC+, βιοχημικές εξετάσεις, συνολική πρωτεΐνη, λευκώματα, ηλεκτροφόρηση, ανοσοσφαιρίνες, φερριτίνη, σίδηρο, IL-6 και βασικές εξετάσεις ούρων[16]. Τέτοιες ανωμαλίες μπορεί να προκληθούν δυνητικά από την εξέλιξη της πολυκεντρικής μορφής ή πιθανές συσχετίσεις με αιματολογικά νοσήματα όπως λέμφωμα, μυέλωμα, το σύνδρομο ΡΟΕΜΣ ή αμυλοείδωση. Θα πρέπει, επίσης, να αποκλειστεί η NK που μεταπίπτει σε θυλακιώδες σάρκωμα δενδριτικών κυττάρων[16]. Η διαφορική διάγνωση εξαρτάται από την ανατομική θέση. Η πολυκεντρική νόσος διαφέρει από άλλες λεμφοπλασματοελαστικές νόσους εμφανίζοντας αξιοσημείωτη αύξηση στους προσβεβλημένους λεμφαδένες, με την ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών συμπτωμάτων που τη διακρίνουν από τη μονοκεντρική μορφή. Παρά τις προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές, η τελική διάγνωση της ΝΟΚ πριν την επέμβαση μπορεί να είναι δύσκολη[16].

Πρόγνωση

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ευνοϊκή πρόγνωση. Επίσης, τα ποσοστά επιβίωσης για τη MNK είναι τυπικά καλύτερα σε σχέση με την ΠΝΚ[14], παρόλο που αυτή η διαφορά μπορεί να μην είναι στατιστικά σημαντική λόγω του μικρού μεγέθους των δειγμάτων και των δυνητικών προκαταλήψεων[15, 17]. Η θρομβοκυτταροπενία, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος και η υπολευκωματαιμία αναγνωρίζονται ως κακοί προγνωστικοί δείκτες για ΝΚ[17].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΝΚ αντιπροσωπεύει μία άτυπη ετερογενή ομάδα λεμφο-πολλαπλασιαστικών διαταραχών που μοιράζονται ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένων λεμφαδένων ή εξωλεμφαδενικών περιοχών. Αυτή η μελέτη περιγράφει μία συγκεκριμένη περίπτωση ΝΚ που παρατηρείται στο ίδρυμά μας, που εμφανίζει πολύ αργή ανάπτυξη του όγκου. Η λεμφαδενοπάθεια που επιμένει λόγω ΝΚ μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί κλινικά από άλλα κοινά αίτια λεμφαδενοπάθειας όπως ΤΒ, λέμφωμα, και λεμφαδενικές μεταστάσεις. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικό να περιλαμβάνουμε τη ΝΚ στη διαφορική διάγνωση των λεμφαδενοπαθειών αυτής της φύσης. Επομένως, είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη πως κάθε άτομο που διαγιγνώσκεται με ΝΚ θα πρέπει να εξετάζεται συστηματικά για να αποκλειστεί η πιθανότητα παράβλεψης βλαβών. Συστήνονται επιπρόσθετες μελλοντικές έρευνες για την παθογένεια και την ανάπτυξη της MNK για να βοηθήσουν στη ανάπτυξη πιο ριζικών θεραπευτικών μεθόδων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Advances*. 2020;(23):6039-6050. doi:10.1182/bloodadvances.2020003334
- Zhang L, Dong Y, Peng H, et al. A national, multicenter, retrospective study of Castleman disease in China implementing CDCN criteria. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. Published online May 2023:100720. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100720
- Paparella MT, Popolizio T, Grasso D, Serricchio EA, Guglielmi G. Castleman disease: a rare case in a young woman. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*. 2023;(51):e2023058. doi:10.23750/abm.v94i51.13795
- Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2018;(1):1-10. doi:10.1016/j.hoc.2017.09.001
- Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;(16):1353-1364. doi:10.1182/blood.2019000931
- Mitsos S, Stamatiopoulos A, Patrini D, George R, Lawrence D, Panagiotopoulos N. The Role of Surgical Resection in Unicentric Castleman's Disease: A Systematic Review. *Advances in Respiratory Medicine*. 2018;(1):36-43. doi:10.5603/arm.2018.0008
- Saadallah MAH. Castleman's disease: A rare case report and review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. Published online June 2022:107282. doi:10.1016/j.ijscr.2022.107282
- Mremi A, Ndale E, Stephen L, Mkwizu E, Kilonzo K. Castleman's disease: A report of two cases at a tertiary hospital in Northern Tanzania. *SAGE Open Medical Case Reports*. Published online January 2023:2050313X2311757. doi:10.1177/2050313X231175720
- Lomas OC, Streetly M, Pratt G, et al. The management of Castleman disease. *British Journal of Haematology*. 2021;(3):328-337. doi:10.1111/bjh.17688
- Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *British Journal of Haematology*. 2017;(2):206-216. doi:10.1111/bjh.15019
- Maqbool S, Javed A, Idrees T, Anwar S. Unicentric Castleman Disease: A Rare Diagnosis of Radiological and Histological Correlation. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2022;(2):975-978. doi:10.1007/s12070-022-03253-4
- Marcu RD, Spinu AD, Socea B, et al. Castleman's Disease - Clinical, Histological and Therapeutic Features. *Revista de Chimie*. 2018;(4):823-830. doi:10.37358/rc.18.4.6208
- Wang T, Chen X, Chen W, Shi L, Liu J. A retrospective study of 44 patients with head and neck Castleman's disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;(5):2625-2630. doi:10.1007/s00405-021-07065-0
- Gündüz E, Özdemir N, Bakanay ŞM, Karakuş S. A Rare Lymphoproliferative Disease: Castleman Disease. *Turkish Journal of Hematology*. Published online October 28, 2021. doi:10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0440
- Sun X, Du Y, Zhang Y, Wang R, Hou D. Unicentric Castleman disease: multidetector computed tomography classification with surgical and pathologic correlation. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021;(8):3562-3568. doi:10.21037/qims-20-1033
- Molacek J, Treska V, Skalicky T, et al. Unicentric form of Castleman's disease, pitfalls of diagnosis and surgical treatment. *Frontiers in Oncology*. Published online January 30,

2023. doi:10.3389/fonc.2023.1057683

17. Qian S, Ding M, Hou H, et al. Clinical and Molecular Characteristics of 60 Patients With Human Immunodeficiency Virus-Negative Castleman Disease. *Frontiers in Immunology*. Published online May 17, 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.899073

18. Garcia S, Fan J. Castleman Disease Presenting as a Mediastinal Mass. *Cureus*. Published online September 30, 2021. doi:10.7759/cureus.18409

18. Garcia S, Fan J. Castleman Disease Presenting as a Mediastinal Mass. *Cureus*. Published online September 30, 2021. doi:10.7759/cureus.18409

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Γεώργιος Παντέλας

Παλαιός Δρόμος

Λευκωσίας Λεμεσού, Αρ. 215

2029 Στρόβολος, Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ.: 22603000 22603603

e-mail: gpantelas@mphs.moh.gov.cy

Address:

George Pantelas

Palaios Dromos

Nicosia Limassol, 215

2029 Strovolos, Nicosia, Cyprus

Tel: 22603000 22603603

e-mail: gpantelas@mphs.moh.gov.cy