proLékaře.cz | 6.9.2025

Castlemanova nemoc, jedna z příčin chronické systémové zánětlivé reakce, někdy i retence tekutin, vaskulitid a poruch imunity – Mezinárodní diagnostická kritéria z roku 2017

Král Z.[1], Adam Z.[1], Volfová P.[2], Ježová M.[3], Krejčí M.[1], Pour L.[1], Řehák Z.[4, 5], Koukalová R.[4]

[1]Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2]Interní hematologická a onkologická klinika – Centrum molekulární biologie a genové terapie, sekce oportunních infekcí, Dětská nemocnice
[3]Ústav patologie LF MU a FN Brno, Jihlavská 25, 625 00 Brno
[4]Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav
[5]Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), Masarykův onkologický ústav

Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(2):92–100.

SOUHRN

Castlemanova choroba byla popsána před více než 60 lety. Je to vzácná heterogenní skupina nemocí, charakterizovaná lymfadenopatií s charakteristickými morfologickými rysy, provázená celkovými zánětlivými příznaky a laboratorními odchylkami.
První mezinárodní diagnostická kritéria této nemoci byla zveřejněna v roce 2017, jejich obsah jsme převzali do textu článku. V USA je incidence této nemoci odhadována na 5/1 milión obyvatel. Incidence této nemoci v ČR nebyla stanovena, je však možné, že některé případy jsou považovány za zánětlivou reakci organismu nejasné etiologie a nejsou správně diagnostikovány. Cílem následujícího textu je připomenout projevy této nemoci a první mezinárodní diagnostická kritéria zveřejněná v roce 2017.

KLÍČOVÁ SLOVA

Castlemanova choroba – syndrom POEMS – syndrom TAFRO – rituximab – thalidomid – lenalidomid – siltuximab – anakinra

SUMMARY

Král Z., Adam Z., Volfová P., Ježová M., Krejčí M., Pour L., Řehák Z., Koukalová R.
Castleman disease, one of the causes of chronic systemic inflammatory response as well as fluid retention, vasculitis and immune disorders sometimes – international criteria, 2017
Castleman disease was first described more than 60 years ago. It is a rare and heterogenic group of diseases characterised by lymphadenopathy with typical morphological features associated with general inflammatory symptoms and laboratory deviations.
The first international diagnostic criteria of this disease were published in 2017 and are detailed in this article. In the USA, the incidence of this diseases is estimated at 5/1 million inhabitants. The incidence in the Czech Republic has not been determined as yet. However, it is possible that some cases are considered to represent a systemic inflammatory response of unknown origin and are thus not diagnosed properly. The aim of this text is to recapitulate the manifestations of this disease and present the first international diagnostic criteria published in 2017.

KEYWORDS

Castleman disease – POEMS syndrome – TAFRO syndrome – rituximab – thalidomid – lenalidomid – siltuximab – anakinra

proLékaře.cz | 6.9.2025

ÚVOD

Castlemanova choroba je diagnóza, kterou je nutno zvažovat v rámci diferenciální diagnostiky:

- febrilií či subfebrilií nejasného původu se známkami systémové zánětlivé reakce (FUO – *fever of unknow origin*),
- lymfadenopatie,
- zvýšené koncentrace celkové bílkoviny na podkladě polyklonálního zvýšení imunoglobulinů typu IgG.

Castlemanova choroba je nemaligní proces (polyklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů) nejasné etiologie. Může se projevit jen jedním ložiskem (unicentrická forma), nebo postižením více uzlin ve více oblastech (multicentrická forma).

Unicentrická forma Castlemanovy choroby je nejčastější, poslední publikace o její incidenci v USA uvádějí ročně 16 případů na 1 milión obyvatel. Incidence idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci se odhaduje na 5 případů/1 milión obyvatel ročně, takže je výrazně vzácnější než unicentrická forma.

Pokud by i v ČR byl podobný výskyt jako v USA, tak by to znamenalo celkem 50 nových případů v ČR ročně. Informace o výskytu této jednotky v ČR nemáme. Je však možné, že mnohé případy unikají pod označením „zánětlivý proces nejasného či reaktivního původu“ a nejsou pojmenovány. Proto chceme tuto chorobu připomenout a upozornit na nově přijatá mezinárodní kritéria pro tuto nemoc.

Unicentrická forma je obvykle asymptomatická, nebo symptomy jsou jen mírné a dominantně je za ně odpovědný tlak zvětšených uzlin na okolní orgány a tkáně. Chirurgická léčba, pokud je možné totální odstranění ložiska, zpravidla vše vyřeší. Morfologicky odpovídá většina těchto unicentrických forem hyalinně-vaskulárnímu typu.

Polyklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů však může postihnout generalizovaně lymfatické uzliny, slezinu i játra. Tato forma nemoci se nazývá multicentrická forma Castlemanovy nemoci a je obvykle spojena s různě intenzivními klinickými příznaky.

Klasická multicentrická choroba má postižené uzliny ve více uzlinových oblastech, klasická unicentrická forma má jen jedno ložisko.

Existují i formy s postižením více uzlin v jedné oblasti a tyto případy s limitovaným postižením uzlin lze nazvat jako „regionální“ či „oligocentrická“ idiopatická Castlemanova choroba. Tito pacienti někdy nemají ani B symptomy, ani inflamatorní laboratorní změny [1–5].

HISTORICKÝ VÝVOJ POZNÁNÍ

V roce 1954 popsal tuto chorobu Benjamin Castleman. Jednalo se o první popis lokalizované angiofolikulární hyperplazie, léčitelné operací [6]. Tato forma se dnes nazývá unicentrická Castlemanova choroba [2–5]. První podrobnější histologické hodnocení a rozlišení hyalinně-vaskulárního a plazmocelulárního typu bylo zveřejněno v roce 1972 [7].

V roce 1978 bylo poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií, čili multicentrická forma Castlemanovy nemoci [8]. Od roku 1985 je známa koincidence Castlemanovy nemoci s infekcí HIV, s pozdějším přechodem do Kaposiho sarkomu. První popis souvislosti multicentrické formy Castlemanovy nemoci plazmablastického typu s humánním herpetickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu) popsal Soulier v roce 1995 a tato skutečnost byla posléze potvrzena dalšími autory [9, 10]. Později se ukázalo, že téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou mají přítomný virus Kaposiho sarkomu (HHV-8), ale že i u části pacientů s Castlemanovou chorobou, kteří nejsou infikováni virem HIV, je přítomný virus HHV-8. V případech HHV-8 asociované Castlemanovy nemoci indukuje virem produkovaný interleukin-6, homolog humánního inerleukinu-6, zánětlivou reakci, klinické symptomy a laboratorní abnormality (anémie, hypoalbuminemie, zvýšená koncentrace CRP, polyklonální zmnožení imunoglobulinů) [4].

U HHV-8 negativních případů Castlemanovy nemoci, kterých je většina, je hlavním motorem humánní interleukin-6, ale není známa etiologie jeho zvýšené produkce. HHV-8 negativní Castlemanova choroba je nazývána jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba. Od roku 2000 je jasné, že příčinou jak Castlemanovy nemoci, tak i příbuzné nemoci POEMS syndromu, je nadprodukce cytokinů, a že tyto nemoci se mohou vyskytovat společně [11]. V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom [12–16].

PATOFYZIOLOGIE NEMOCI

Incidence HHV-8 pozitivní multicentrické formy Castlemanovy choroby velmi kolísá, vyskytuje se hlavně u HIV pozitivních mužů [3, 4, 17].

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je termín pro heterogenní skupinu patologických stavů spojených s proliferací morfologicky benigních lymfocytů. Příčinou jsou výrazně zvýšené hladiny proinflamatorních cytokinů, dominantně interleukinu-6 (Il-6), s jehož koncentrací koreluje agresivita nemoci. Il-6 je multifunkční cytokin, který indukuje plazmocytózu v kostní dřeni [18], hypergamaglobulinemii, zvýšenou tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), trombocytózu, tvorbu proteinů akutního zánětu v játrech (tedy i CRP), aktivaci makrofágů a T-buněk.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Il-6 je zodpovědný i za autoimunitní projevy, které Castlemanovu nemoc občas provázejí.

Na rozdíl od plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci se v případě pacientů s POEMS syndromem (což je akronym pro *polyneuropathy, organomegaly, endokrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes*), předpokládá zvýšení VEGF (*vascular endotelial growth factor*) nezávislé na Il-6 [18].

Určitou roli v patofyziologii hraje také interleukin-1, neboť byl popsán pacient nereagující na léčbu protilátkami proti Il-6, který zareagoval na protilátky proti interleukinu-1 [18], a dále byli popsáni nemocní, kteří při podávání inhibitoru receptoru pro interleukin-1 (anakinra) dosáhli remise.

Zatím je pouze známo, že humánní herpesvirus 8 (HHV-8) indukuje tvorbu virového homologu Il-6, a tím zvýšení všech prozánětlivých cytokinů. Nejasnou otázkou zůstává, co je příčinou zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů u HHV-8 negativních osob. Hypoteticky se připouští možnost systémové autoinflamatorní/autoimunitní choroby způsobené autoprotilátkami či mutacemi proinflamatorních genů, nebo mechanismus paraneoplastického syndromu s ektopickou produkcí cytokinů. Jako třetí možnost se také připouští zvýšení produkce Il-6 následkem infekce zatím neidentifikovatelným virem [18, 19].

Z pohledu vyvolávajícího činitele lze rozdělit multicentrickou formu Castlemanovy nemoci na nemoc způsobenou infekcí HHV-8 a na idiopatickou formu s neznámou vyvolávající příčinou [18, 19].

V roce 2019 se člení nemoc podle výsledků virologických vyšetření na:

- idiopatickou Castlemanovu chorobu bez pozitivity HHV-8 a bez průkazu viru HIV,
- Castlemanovu chorobu s průkazem viru HHV-8 obvykle s pozitivitou HIV.

Přítomnost viru HIV byla prokázána jen u menšiny pacientů (u 15 %), přítomnost viru HHV-8 byla prokázána jen u 17 % nemocných [19].

MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÁ A IMUNOHISTOCHEMICKÁ DETEKCE HHV-8

Pozitivita lidského herpesviru 8 (HHV-8) je jedním z kritérií při diagnóze a klasifikaci Castlemanovy choroby. U pacientů se systémovými příznaky nemoci může mít detekovaná infekce způsobená virem HHV-8 zásadní vliv i na zvolení vhodné terapie. Ačkoliv je vyšetření HHV-8 součástí diagnostiky Castlemanovy choroby, v současné době neexistují obecná doporučení pro výběr diagnostické metody, biologického materiálu ani standardizované laboratorní postupy. Využívá se vyšetření pomocí metod imuhistochemických, sérologických a molekulárně biologických. Monitorování HHV-8 infekce je možné pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v periferní krvi, ale pro stanovení diagnózy HHV-8 asociované Castlemanovy choroby je třeba průkaz latentního nukleárního antigenu LANA-1 pomocí imunohistochemického barvení (4). Na pracovišti Centra molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, sekci oportunních infekcí, v Dětské nemocnici, Černopolní 9, Brno 625 00, je detekce HHV-8 (gen *ORF26*) prováděna metodou kvantitativní *real-time* PCR pomocí komerční soupravy CMV HHV-6, 7, 8 R-gene firmy Argene (Biomerieux, Francie) ve vzorcích periferní krve. Pro toto vyšetření se předpokládá odběr cca 2 ml nesrážlivé periferní krve do zkumavky s EDTA činidlem. Vzorek je možné transportovat při laboratorní teplotě, stabilita vzorku je 1–2 dny při 4 °C. Kontakt pro případné žádosti o vyšetření: Mgr. Pavlína Volfová, Ph.D., pavlina.volfova@fnbrno.cz.

Imunohistochemickou detekci lidského herpesviru 8 lze provádět i v odebrané lymfatické uzlině. Speciální fixace není nutná, metoda je uzpůsobena pro běžný formol-parafinový proces. Monoklonální protilátka anti-HHV-8 značí imunohistochemicky protein latentního nukleárního antigenu (LANA-1), který je v buňkách infikovaných virem vždy exprimován. Tuto protilátku máme na našem pracovišti k dispozici. Praktické zkušenosti s diagnostikou Castlemanovy choroby HHV-8 pozitivní zatím nemáme, ale stejnou protilátku úspěšně využíváme pro diagnostiku Kaposiho sarkomu, jehož původcem je identický virus.

MEZINÁRODNÍ DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA Z ROKU 2017 PRO IDIOPATICKOU MULTICENTRICKOU FORMU CASTLEMANOVY NEMOCI [4]

Morfologové stále rozlišují jen dva základní typy a další dva typy jako odvozené varianty. V souboru asi 198 HIV negativních případů multicentrické formy Castlemanovy nemoci byly stanoveny tyto histologické typy:

- hyalinně vaskulární typ 17–49 %,
- plazmocelulární typ 46–77 %,
- smíšený typ 4–20 %,
- vzácný plazmablastický typ, který se ale vyskytuje jedině při HHV-8 infekci. Zde je možná transformace v plazmablastické lymfomy. V přehledu se morfologii věnuje Fajgenbaum [4] a další [19, 20].

Histologický obraz hyalinně vaskulárního typu je poměrně typický, takže problémy se stanovením diagnózy jsou asi méně časté, než je tomu u plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby. Ta je charakterizována výraznou interfolikulární plazmocytózou v lymfatické uzlině. Plazmocyty jsou polyklonální. Celková architektonika lymfatické uzliny je zachovaná. Interfolikulárně bývají zmnožené cévy. Lymfatické folikuly obsahují hy-

proLékaře.cz | 6.9.2025

Tab. 1 Diagnostická kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci (International, evidence based consensus diagnostic criteria for HHV-8 negative/idiopathic multicentric Castleman disease [4])

Hlavní kritéria – musí být splněna obě
1) histopatologické změny lymfatické uzliny konzistentní se spektrem možných morfologických obrazů idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci, podrobně viz kritéria [4]
2) zvětšené lymfatické uzliny, průměr nejméně 1 cm v kratší ose uzliny, nejméně ve dvou uzlinových oblastech
Malá kritéria – musí být splněna nejméně 2 z 11, z toho nejméně 1 laboratorní kritérium
laboratorní kritéria
1) zvýšené CRP: CRP větší než 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů vyšší než 15 mm/h
2) anémie: hemoglobin nižší než 125 g/l u mužů a nižší než 115 g/l u žen
3) trombocytopenie: počet nižší než 150 × 10^9/l, nebo trombocytóza: počet vyšší než 400 × 10^9/l
4) hypoalbuminemie: albumin nižší než 35 g/l
5) renální insuficience: glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min, nebo proteinurie: odpad bílkoviny za 24 hodin vyšší než 150 mg/24 h, nebo vyšší než 100 mg/l
6) polyklonální hypergamaglobulinemie: imunoglobulin G vyšší než 17 g/l
klinická kritéria
7) B-symptomy neboli projevy zánětlivé reakce organismu – noční pocení, horečka vyšší než 38 °C, úbytek hmotnosti, fatigue – patologická únava
8) zvětšená játra či slezina
9) retence tekutin – edém, anasarka, ascites, pleurální výpotek
10) eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly
11) lymfocytární intersticiální pneumonitida
vylučovací kritéria – infekční příčiny
1) HHV-8 infekce – může být dokumentováno PCR vyšetřením krve
2) EBV lymfoproliferativní onemocnění ve formě infekční mononukleózy nebo chronické aktivní EB virové proliferace
3) zánět a lymfadenopatie způsobená jinou infekcí (akutní CMV, toxoplazmóza, HIV, tuberkulóza)
vylučovací kritéria – autoimunitní/autoinflamatorní choroby **vyžaduje se splnění všech kritérií těchto chorob, samotný průkaz protilátky není vylučovacím kritériem**
1) systémový lupus erythematodes
2) revmatoidní artritida
3) Stillova nemoc dospělých
4) juvenilní idiopatická artritida
5) autoimunní lymfoproliferativní syndrom
vylučovací kritéria – maligní lymfoproliferativní choroby
1) lymfomy
2) mnohočetný myelom
3) primární uzlinový plazmocytom
4) sarkom z folikulárních dendritických buněk
5) POEMS syndrom
Další hodnoty, které podporují diagnózu, ale nejsou podmínkou pro její stanovení:
vysoká hodnota Il-6 a sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH a beta2-mikroglobulin v případě TEFRO syndromu retikulinová fibróza v kostní dřeni
S idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou mohou být asociovány tyto nemoci: paraneoplastický pemphigus, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonie, autoimunitní cytopenie, polyneuropatie, glomerulární nefropatie, inflamatorní myofibroblastový tumor.

V případě překrývání diagnózy IgG4 releated disease a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby se doporučuje uzavírat jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, a to i v případě vysoké koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 [4].

proLékaře.cz | 6.9.2025

perplastická zárodečná centra. Malá část zárodečných center často vykazuje regresivní změny a může připomínat folikuly u hyalinně vaskulární varianty s koncentricky uspořádanými lymfocyty v plášťové zóně. Bioptická diagnostika Castlemanovy choroby je obtížná. Zejména u plazmocelulární varianty jsou morfologické znaky značně nespecifické. Existuje celá řada nádorových, autoimunitních a infekčních onemocnění, která mohou imitovat obraz Castlemanovy choroby. Na druhou stranu jsou málokdy všechny morfologické znaky plně vyjádřené a odlišení od reaktivně změněné lymfatické uzliny může být problematické. Histopatologickou diagnostiku ztěžuje fakt, že není definován žádný diagnostický marker této nemoci.

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je dnes dobře léčitelná, a proto v případech, kdy lékař pojme na tuto nemoc podezření, je třeba nedat se odradit nespecifickým závěrem prvního histologického hodnocení odebrané periferní lymfatické uzliny a snažit se při dalším vyšetřování odebrat uzlinu s největší akumulací fluorodeoxyglukózy, a tedy s nejvyšší pravděpodobností správného stanovení diagnózy. Patologa je třeba v žádance upozornit na to, že klinické příznaky odpovídají multicentrické formě Castlemanovy nemoci. Optimální je konfrontovat nalezený histologický obraz se spektrem možných histologických obrazů, popisovaným v mezinárodních kritériích pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu [4]. Japonští autoři udávají ve svém souboru interval od prvních symptomů nemoci do stanovení diagnózy 27,5 měsíce [21].

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit maligní lymfomy, sarkoidózu, chronické infekty a IgG4 asociované autoimunitní nemoci. Na multicentrickou Castlemanovu chorobu je nutné myslet v rámci diagnózy anémie chronických chorob [1–6]. Onemocnění sice nemá maligní charakter, ale má v sobě trojnásobně zvýšené riziko vzniku maligních chorob, což opodstatňuje následující dispenzarizaci i po ukončené léčbě.

V roce 2017 byla definována a publikována diagnostická kritéria této nemoci uvedená v tabulce 1. Takže diagnózu stanovuje společně patolog a klinický lékař konfrontací morfologických, laboratorních a klinických nálezů s požadovanými kritérii.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA Z ROKU 2015 PRO VARIANTU CASTLEMANOVY NEMOCI ZVANOU TAFRO SYNDROM

V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom. TAFRO syndrom je akronym pro trombocytopenii, ascites (anasarku), fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anémií, renální insuficienci, organomegalii a histologický nález Castlemanovy nemoci – obvykle smíšeného nebo hyalinně vaskulárního typu. TAFRO varianta Castlemanovy nemoci nebývá provázena polyklonálním zmnožením imunoglobulinů a v kostní dřeni nebývá proliferace polyklonálních plazmocytů, jak bývá u klasické plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci, ale spíše megakaryocytární hyperplazie [12, 13, 16]. Po prvních popisech TAFRO syndromu se věřilo, že tato choroba je vázaná jen na japonskou rasu [14]. V roce 2015 se objevil první popis této nemoci u rozené obyvatelky Itálie [15] a následně i další zprávy o rozšíření v evropské populaci.

Tab. 2 Klinické nálezy popsané v souboru 113 pacientů s Castlemanovou chorobou na Mayo Clinic [34]

	UCN N = 53	MCN s osteosklerotickými ložisky + POEMS N = 10	MCN bez POEMS N = 41	MCD + POEMS bez osteosklerózy N = 9
B symptomy (subfebrilie, febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti 10 % za 6 měsíců)	11 %	60 %	49 %	22 %
dušnost	11 %	30 %	24 %	22 %
neuropatie	6 %	100 %	20 %	100 %
endokrinní abnormality	8 %	67 %	6 %	12 %
kožní změny, svědění kůže	0	70 %	10 %	44 %
výpotky v dutinách (vascular leak syndrome)	9 %	60 %	34 %	56 %
edém papily	0 %	30 %	0 %	12 %
osteosklerotické změny	2 %	100 %	0 %	0 %
autoimunitní projevy (AIHA)	2 %	0 %	12 %	0 %

UCN – unicentrická Castlemanova nemoc, MCN – multicentrická Castlemanova nemoc

proLékaře.cz | 6.9.2025

PŘÍZNAKY IDIOPATICKÉ MULTICENTRICKÉ CASTLEMANOVY NEMOCI

Choroba má většinou mírné příznaky, takzvané *flu-like*, zatímco v menšině případů může mít závažné příznaky odpovídající cytokinové bouři, neboli *sepsis-like* s anasarkou, multiorgánovým selháním a smrtí.

Klinické příznaky multicentrické formy obvykle odpovídají systémové zánětlivé reakci organismu (neinfekční subfebrilie či febrilie, úbytek hmotnosti, noční pocení, malátnost). Jsou tu však i četné další, nepravidelně se vyskytující příznaky, vaskulitida, osteosklerotické změny na skeletu, poškození funkce ledvin. Na akrech mohou být projevy vaskulitidy [1, 2, 3, 20, 21].

Laboratorní známky se shodují se známkami chronického zánětu – anémie, hypoalbuminemie polyklonální hypergamaglobulinemie, zvýšené zánětlivé reaktanty, jako CRP, a s tím spojená trombocytóza. Byly prokázány i zvýšené hladiny cytokinů Il-6 a VEGF, byť tyto parametry nejsou běžně vyšetřitelné.

Zobrazovací vyšetření prokáže lymfadenopatii, někdy organomegalii a další příznaky nemoci, jako jsou sklerotická kostní ložiska a případně plicní infiltráty. Může být prokázána i retence tekutin.

K diferenciální diagnóze, zda je retence kardiálního či nekardiálního původu, může pomoci vyšetření mozkového natriuretického faktoru (NT-ProBNP či BNP, který je zvýšený u kardiální etiologie) a echokardiografie (ECHO) srdce. Známky poškození srdce na ECHO mluví pro kardiální etiologii.

Nejčastější příznaky nemoci a jejich frekvenci dokumentují výsledky zatím největšího souboru pacientů z Mayo Clinic v USA (tab. 2).

Typické laboratorní nálezy jsou v tabulce 3. Choroba může být spojena s autoimunitními fenomény, jako je imunitní trombocytopenie, hemolytická anémie. Nadprodukce interleukinu-6 ve svém důsledku zvýší produkci hepcidinu, který blokuje jak vstřebávání železa z trávicího traktu, tak jeho uvolňování z depotních forem v makrofázích. Proto nemoc provází pravidelně anémie chronických chorob. Interleukin-6 dále snižuje tvorbu albuminu v játrech a způsobuje tak hypoalbuminemii. Zvýšená tvorba interleukinu-6 zvyšuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což stimuluje angioneogenezi a zvýšenou vaskulární permeabilitu. Nemoc může provázet více nepravidelně se vyskytujících projevů, které zde jen stručně vyjmenujeme [20, 21].

Tab. 3 Laboratorní nálezy nacházené u multicentrické formy Castlemanovy choroby [2, 34, 36]

Anémie klasifikačně odpovídající anémii chronických chorob
Zvýšená sedimentace erytrocytů (FW)
Zvýšená koncentrace CRP
Zvýšená koncentrace fibrinogenu
Proteinurie
Snížená koncentrace albuminu v séru
Zvýšená hladina celkové bílkoviny v séru
Zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, nejvíce typu IgG a zvýšená koncentrace volných lehkých řetězců kappa i lambda v séru
Trombocytóza nad 500 × 10^9/l, (25 %), anebo trombocytopenie pod 150 × 10^9/l, (44 %) [2]
Zvýšená hodnota interleukinu 6
Zvýšená hodnota vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF)
Autoprotilátky – mohou být přítomné antinukleární protilátky, antierytrocytární a antitrombocytární protilátky

Poškození ledvin

Mírné poškození funkce ledvin je popisováno relativně častěji, zatímco poškození funkce ledvin s retencí dusíkatých látek, vedoucí až k úplné anurii, je u Castlemanovy nemoci výjimečné. Bioptická vyšetření těchto pacientů prokázala v podstatě dva typy poškození, v 60 % poškození drobných cév ledvin, takzvanou endoteliózu, a ve 20 % AA-amyloidózou [22, 23, 24].

Změny odpovídající POEMS syndromu

POEMS syndrom je akronym pro polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatii a kožní změny (*skin changes*) [25, 26]. Tato jednotka může existovat samostatně, ale může se také prolínat s Castlemanovou chorobou. Při POEMS syndromu bývá přítomný edém papily, nevýrazná neuropatie a při zobrazení skeletu jsou zřetelné osteosklerotické změny. Protože příznaky POEMS syndromu a Castlemanovy choroby se mohou překrývat, může být problém, jak nemoc nazvat.

Podle autorů z Mayo Clinic by se termín POEMS syndrom měl používat pouze pro nemocné s periferní neuropatií a dalšími znaky POEMS syndromu, kteří mají prokázanou klonální expanzi plazmocytů v kostní dřeni. Pro nemocné s Castlemanovou chorobou, kteří sice mají některé známky POEMS syndromu, ale nemají ani neuropatii a ani klonální plazmocyty v kostní dřeni, doporučují používat termín „variantní forma Castlemanovy choroby se znaky POEMS syndromu“.

proLékaře.cz | 6.9.2025

V souboru 113 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby byly u 34 % zjištěny příznaky POEMS syndromu.

K projevům patří tvorba kožních hemangiomů, které lze považovat za jeden ze znaků POEMS syndromu [26–31].

Nekardiální dušnost a retence tekutin

Dalšími popisovanými příznaky je dušnost, jejíž etiologie není zcela jasná, a měnlivé patologické nálezy v plicním parenchymu při HRCT vyšetření [16, 19]. V souvislosti s Castlemanovou nemocí byla již dříve popisována retence tekutin (periferní edémy, ascites, plicní či perikardiální výpotek). Anasarka je jedním z hlavních příznaků Castlemanova-TAFRO syndromu [16, 32, 33] (tab. 4).

Vaskulitidy a cévní mozkové příhody

Vaskulitidy nejsou pravidelné, vyskytují se občas a jsou často příčinou cévních mozkových příhod [16, 29, 31]. Ale na vzniku cévních mozkových příčin se může podílet i zvýšená hladina fibrinogenu, která zánětlivou reakci provází.

Poruchy imunity a autoimunity

Castlemanova nemoc může vést k poruchám imunitní reakce a vzniku autoimunit. Nejčastější z autoimunit je autoimunitní anémie, imunitní trombocytopenie a již výše zmíněná vaskulitida. Je nutno však respektovat i snížení imunity, které může být příčinou infekčních komplikací [4, 35].

Průjmy a zažívací problémy

Choroba má opravdu velice měnlivé příznaky, výjimečně se tato nemoc projevila jako delší dobu trvající průjmy s hmotnostním úbytkem [4, 35, 36].

STANOVENÍ DIAGNÓZY

Pro stanovení diagnózy je základní histopatologické prokázání změn odpovídajících této nemoci a dále odpovídající laboratorní a zobrazovací vyšetření uvedená v tabulce 5. Cílem laboratorního vyšetření je dokumentovat všechny zvýšené inflamatorní markery a dále laboratorní hodnoty, které by signalizovaly orgánové poškození. Pro stanovení rozsahu nemoci je základem CT vyšetření, lze však s výhodou použít i FDG-PET/CT zobrazení.

Domníváme se, že je vhodné, aby podezření na tuto jednotku první vyslovil klinik a informoval patologa o shodě klinických a laboratorní parametrů s uvedenými diagnostickými kritérii této nemoci. S touto informací by pak patolog přistupoval k hodnocení morfologických změn v uzlině. Klinik nesmí zapomínat na to, že tato nemoc nemá žádný specifický morfologický znak, a proto je nutno informovat patologa o klinickém podezření na tuto diagnózu.

Tab. 4 Navržená kritéria pro TAFRO syndrom při idiopatické Castlemanově nemoci [16]

A: tři velká hlavní kritéria	anasarka, pleurální výpotek, ascites a generalizované otoky
	trombocytopenie ≤ 100 000
	systémové zánětlivé projevy definovány jako teplota nad 37,5 °C, anebo hodnota CRP ≥ 20 mg/l
B: čtyři malá kritéria	histologie uzliny kompatibilní s dg. idiopatická Castlemanova choroba + negativní vyšetření LANA-1 pro vyloučení HHV-8 infekce
	retikulinová myelofibróza kostní dřeně a/nebo zvýšený počet megakaryocytů v kostní dřeni
	mírná organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopatie)
	progresivní renální insuficience
C: další znaky	absence polyklonálního zmnožení imunoglobulinů
	vysoká hodnota ALP při nezvýšených transaminázách, LD zvýšené výjimečně, hepatosplenomegalie jen malá, detekovatelná pomocí CD, masivní hepatosplenomegalie svědčí pro jiné nemoci
D: nemoci, které je třeba vyloučit	maligní lymfomy a další nádorové nemoci
	autoimunitní choroby a infekční nemoci
	POEMS syndrom, IgG4 *releated disease*
	cirhóza jater
	trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
Stanovení diagnózy vyžaduje splnění všech 3 velkých kritérií a splnění dvou ze čtyř malých kritérií a splnění vylučovacích kritérií jako u idiopatické Castlemanovy nemoci.	

Citovaná publikace uvádí i tabulku hodnocení závažnosti této nemoci.

proLékaře.cz | 6.9.2025

Tab. 5 Základní vyšetření při podezření na Castlemanovu chorobu podle International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease [36]

Cíl vyšetření	Výčet jednotlivých vyšetření
systémová zánětlivá odpověď	– sedimentace erytrocytů (FW), krevní obraz, kreatinin urea, koagulace včetně fibrinogenu, imunoglobuliny typu IgG, IgA, IgM, imunofixace, volné lehké řetězce, albumin, feritin – při vyšší koncentraci celkového IgG provést analýzu subtypů a odlišení *IgG4 releated disease*
histopatologie	stanovení typu hyalinně vaskulárního, plazmocytárního, případně smíšeného, výjimečně plazmoblastického typu
virologická vyšetření	HIV sérologie, vyšetření HHV-8 v periferní krvi polymerázovou řetězovou reakcí, případně průkaz HHV-8 v lymfatické uzlině jako *lantency associated nuclear antigen-1*, (LANA-1) barvení, PCR na EB virus
cytokinový profil (jen pokud je dostupný)	Il-6, VEGF, sIL-2 receptor
zobrazovací metody	CT krku, hrudníku, břicha a pánve, nebo FDG-PET/CT vyšetření
vyšetření kostní dřeně	cílem je vyloučit myelom nebo MGUS a odhalit případnou retikulinovou fibrózu
imunologické vyšetření	ANA, revmatoidní faktor
orgánové funkce	ECHO, NT-proBNP, plicní funkce

PRŮBĚH IDIOPATICKÉ MULTICENTRICKÉ FORMY CASTLEMANOVY NEMOCI

Idiopatická multicentrická forma Castlemanovy nemoci se typicky objevuje ve 4. a v 5. dekádě života, častěji u mužů než u žen. Z popisu případů je však zřetelné, že u většiny nemocných má choroba dlouholetý průběh, pacientům sice nebere rychle život, ale výrazně zhoršuje kvalitu jejich života. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení imunity se zvyšuje u těchto nemocných výskyt dalších maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací [35, 36].

V podstatně se popisují následné 4 formy klinických průběhů [35, 39]:

- opakované relapsy a remise (*flu-like*),
- stabilní perzistující choroba,
- progredující fatální choroba (*sepsis-like*),
- transformace v maligní lymfom.

Poměrně často se objevují popisy komplikujících cévních mozkových příhod, které pravděpodobně souvisejí s vaskulitidou [35].

LITERATURA

1. Dispenzieri A. Castleman disease. Cancer Treat Res. 2008;142:293–330.
2. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman´s disease: a systematic literature review. Lancet Haematol. 2016;3(4):e163–e175.
3. Chan Kah-Lok, Lade S, Prince HM, et al. Update and new approaches in the threatment of Castleman disease. J Blood Med. 2016; 7:145–158.
4. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129(12):1646–1657.
5. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(1):1–10.
6. Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises, fouded by Richard C. Cabot. N Engl J Med. 1954;251(10):396–400.
7. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localisation. Cancer. 1972;29:670–683.
8. Gaba AR, Stein RS, Sweet DJ, et al. Multicentric giant node hyperplasia. Amer J Clin Pathol. 1978;69(1):86–90.
9. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi´s sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman´s disease. Blood. 1995;86(4):1276–1280.
10. Chadbum A, Cesarman E, Nador RG, et al. Kaposi´s sarcoma-associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. Cancer. 1997;80:788–797.
11. Riu P, Noesl LH, Droz D, et al. Glomerular involvement in lymfoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS). Adv Nephrol Necke Hosp. 2000;30:305–331.
12. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric Castleman´s disease associated with serositis and thrombocytopenia – a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? J Clin Exp Hepatopathol. 2013;53(1):79–85.
13. Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. J Clin Exp Hematop. 2013;53(1):57–61.
14. Inoue M, Ankou M, Hua J, at al. Complete resolution of TAFRO syn-

proLékaře.cz | 6.9.2025

drome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report. J Clin Exp Hepatopathol. 2013;53(1):95–99.
15. Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L, et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman´s disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy – case report. Exp Hematol Oncol. 2015;4(1):3–10.
16. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment stratedy for Tafro syndrome, 2015 version. Int J Hematol. 2016;103:686–692.
17. Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. Br J Haematol. 2014;165(1):39–48.
18. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel ChS. HHV-8 negative idiopathic multicentric Castleman disease: novel insight into biology pathogenesis and therapy. Blood. 2014;123(19):2924–2933.
19. Bower M, Pria AD, Coyle C, et al. Diagnostic criteria schemes for multicentric Castleman disease in 75 cases. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65(2):e80–e82.
20. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. Adv Anat Pathol. 2009;16:236–246.
21. Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al. Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease: a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. J Clin Exp Hepatopathol. 2013;53(1):69–77.
22. El Karoui K, Vuiblet V, Dion D, et al. Renal involvement in Castleman disease. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(2):599–609.
23. Sydor A, Madura M, Wagrowska-Danilewicz M. Amyloid A amyloidosis and renal failure in a course of Castleman disease. Nephrology (Carlton) 2007;12(6):620–621.
24. Leung KT, Wong KM, Choi KS, et al. Multiicentric Castleman´s disease complicated by secondary renal amyloidosis. Nephrology (Carlton). 2004;9(6):392–393.
25. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014;89(2):214–223.
26. Fajgenbaum DC, Rosenbach M, van Rhee F, et al. Eruptive cherry hemangiomatosis associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. JAMA Dermatol. 2013;149(2):204–208.
27. Ruwan KP, Parakramawansha C, Wijeweera I, et al. A case of POEMS syndrome with mixed hyaline vascular and plasma cell type Castleman´s disease. Ceylon Med J. 2009;54(2):68–69.
28. Misri R, Kharkar V, Dandale A, et al. Multiple capillary hemangiomas: a distinctive lesion of multicentric Castleman's disease and POEMS syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74(4):364–366.
29. Garcia T, Dafer R, Hocker S, et al. Recurrent strokes in two patients with POEMS syndrome and Castleman´s disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2007;16(6):278–284.
30. Eisenbarth SC, Colegio OR, Iyer A, Cooper D, Bannykh S, Baehring J. Images in neuro-oncology: a case of POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein and Skin changes) in a patient with multicentric Castleman´s disease. J Neurooncol. 2007;81(2):163–165.
31. Huang J, Wang L, Zhou W, Jin J. Hyaline vascular Castleman disease associated with POEMS syndrome and cerebral infarction. Ann Hematol. 2007;86(1):59–61.
32. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel SCh, et al. Clinicopathological analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8 negative multicentric Castleman disease. Am J Hematol. 2016;91:220–226.
33. Igawa T, Sato Y. TAFRO syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(1):107–118.
34. Dispenzieri A, Armitage JO, Loes MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman´s disease. Amer J Hematol. 2012;87:997–1002.
35. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(1):53–64.
36. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International evidence based consensus treatment guidelines for idiopahtic multicentric Castleman disease. Blood. 2018;132(20):2115–2124.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

ZK: napsání první verze, revize rukopisu
Ostatní autoři: připomínkování rukopisu, schválení konečné verze

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 11. 10. 2019.
Přijato po recenzi dne 26. 11. 2019.

prim. MUDr. Zdeněk Král, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU
a FN Brno
Jihlavská 25
625 00 Brno
e-mail: kral.zdenek@fnbrno.cz