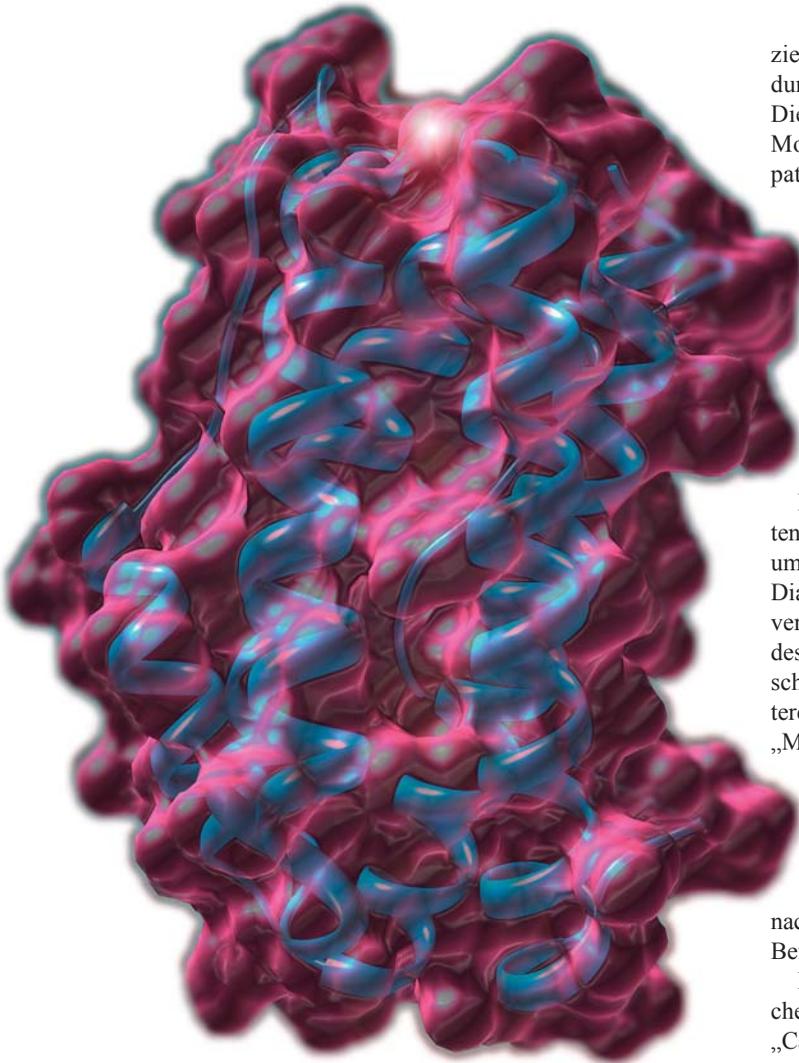


Selten korrekt diagnostiziert

Der multizentrische Morbus Castleman ist eine potenziell lebensbedrohliche Systemerkrankung, deren Symptomatik auf eine Zytokindysregulation zurückzuführen ist. Angesichts der Komplexität der Erkrankung erleben die Patienten nicht selten lange diagnostische und therapeutische Irrwege.



Interleukin 6 ist ein Zytokin, das in der Regel beim Morbus Castleman überproduziert wird.

Unter dem Morbus Castleman (Castleman's disease, CD) werden verschiedene seltene, klinisch heterogene Krankheitsbilder zusammengefasst. So ist der **unizentrische** Morbus Castleman (UCD), der erstmals 1954 von dem amerikanischen Pathologen Benjamin Castleman als lokalisierte Hyperplasie des lymphatischen Gewebes beschrieben wurde (1), eine benigne Erkrankung. Sie kann in fast allen Fällen relativ problemlos und kurativ durch eine Exzision des betroffenen Lymphknotens behandelt werden.

Der **multizentrische** Morbus Castleman (MCD) ist dagegen eine Systemerkrankung mit einer poten-

ziell lebensbedrohlichen Symptomatik, die letztlich durch eine Zytokindysregulation verursacht wird. Die mittlerweile weithin akzeptierte Systematik des Morbus Castleman ist in *Grafik 1* dargestellt. Aus pathogenetischer und therapeutischer Sicht bedeutsam ist die Assoziation mit dem humanen Herpes-Virus 8 (HHV-8).

So ist der HHV-8-negative, idiopathische (iMCD) vom HHV-8-positiven MCD abzugrenzen. Es besteht eine weitgehende, allerdings nicht vollständige Kongruenz zwischen HHV-8 und einer begleitenden HIV-Infektion. Bei HIV-negativen Patienten liegt in 90 % ein idiopathischer MCD vor, dagegen sind weit über 90 % der HIV-infizierten Patienten HHV-8-positiv.

In 2017 wurden durch eine internationale Expertengruppe erstmals Konsensuskriterien festgelegt, um den iMCD zu definieren (2). Nach diesen ist die Diagnose zu stellen, sofern eindeutige Lymphknotenveränderungen (vergrößerte Lymphknoten in mindestens 2 Stationen und eindeutige histopathologische Veränderungen) sowie mindestens 2 von 11 weiteren klinischen beziehungsweise laborchemischen „Minor-Kriterien“ vorliegen. Außerdem müssen andere Erkrankungen ausgeschlossen werden, deren Lymphknotenhistologie Castleman-ähnliche Aspekte zeigen kann, siehe dazu unten (3).

Beim HHV-8+-MCD reicht nach Auffassung einiger Experten die Trias aus B-Symptomatik, nachweisbarer HHV-8-Virämie und histologischem Befund (4).

Dieser Arbeit liegt eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank PubMed mit dem Suchbegriff „Castleman disease“ und „Castleman“ im Zeitraum vom 1. Januar 1990 bis 15. Januar 2019 zugrunde. Zudem wurden ältere Publikationen und die klinische und pathologische Erfahrung der Autoren berücksichtigt.

Epidemiologie

Alle Formen des Morbus Castleman sind seltene Erkrankungen. Es ist zu vermuten, dass ein beträchtlicher Teil nie korrekt diagnostiziert wird. Der MCD ist wahrscheinlich seltener als der UCD, in einem Review von 1 133 publizierten CD-Fällen waren nur 414 (35,4 %) multizentrisch (5). Grobe Schätzungen aus den USA gehen von etwa 2–20

MCD-Fällen pro Million Patientenjahre in der Allgemeinbevölkerung aus (6–8). Bei HIV-infizierten Patienten ist die Inzidenz höher. Einer britischen Studie zufolge liegt sie bei 4,3 Fällen auf 10 000 Patientenjahre (95%-Konfidenzintervall [2,7–6,4]), bei einer in den letzten Jahren leicht steigenden Tendenz (9). Auf Deutschland hochgerechnet ergeben sich damit für den iMCD wenige Hundert und für den HHV-8+-MCD einige Dutzend inzidente Fälle pro Jahr. Verlässliche Daten sind allerdings nicht verfügbar.

Pathogenese

Die verschiedenen Formen des MCD sind vermutlich keine homogenen Entitäten, sondern eher als Syndrom beziehungsweise als klinisch-pathologische „Endstrecke“ heterogener Pathomechanismen anzusehen. Gemeinsamkeit dieser Syndrome ist eine Überproduktion verschiedener Zytokine, und zwar vor allem von Interleukin-6 (IL-6).

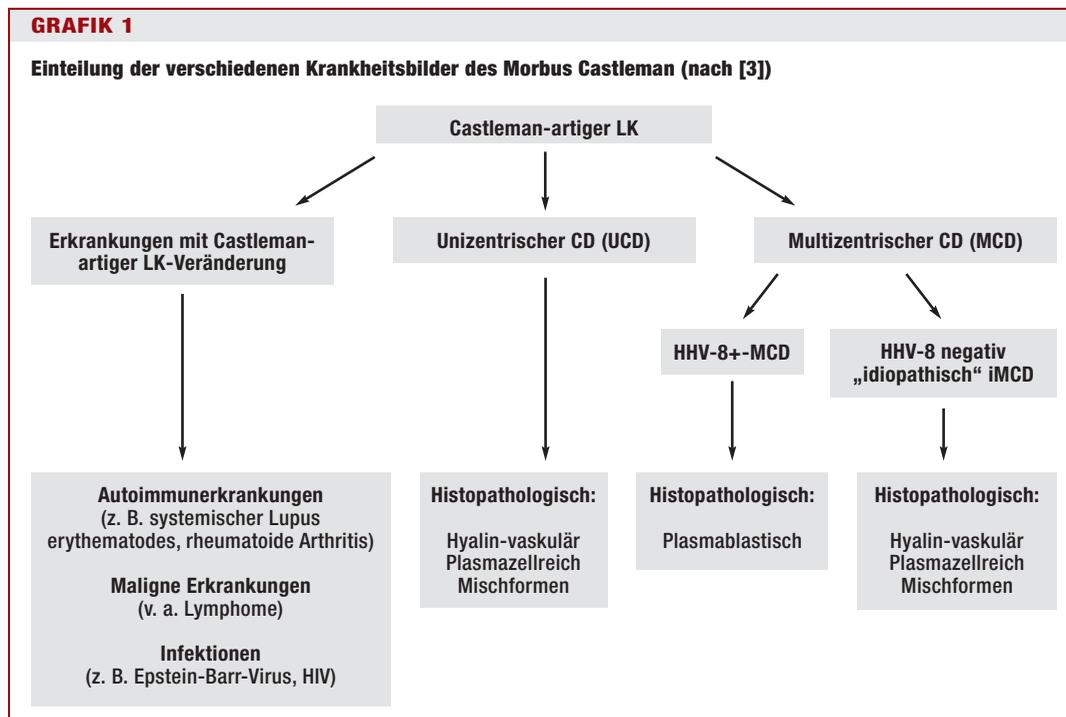
Für den HHV-8+-MCD ist der Pathomechanismus weitgehend aufgeklärt. HHV-8 kann die Produktion eines viralen Interleukins induzieren, das dem humanen Interleukin-6 ähnlich ist beziehungsweise ähnliche Effekte hat. IL-6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (10). Virales IL-6 unterscheidet sich von humanem IL-6 auch dadurch, dass es nur an eine der beiden IL-6-Rezeptor-Untereinheiten binden muss, um seine Wirkung zu entfalten (11, 12). Es hat deshalb ein deutlich breiteres Spektrum an Zielzellen und kann so wahrscheinlich die für den HHV-8+-MCD typischen, klinisch oft eindrucksvollen „Zytokinstürme“ verursachen. Infiziert werden vor allem Plas-

mazellen beziehungsweise Plasmablasten, die in der Mantelzone der Lymphfollikel lokalisiert sind. Warum nur ein kleiner Teil der Patienten mit einer HHV-8-Infektion an einem MCD erkrankt, ist allerdings weiter unklar, ein schwerer Immundefekt ist nicht Voraussetzung.

Die Pathogenese des iMCD ist dagegen vergleichsweise komplex. Mindestens 3 Ursachen für die Überproduktion der Zytokine werden diskutiert, darunter autoimmune Mechanismen bei entzündlichen Erkrankungen, die ektope Sekretion von Zytokinen durch maligne Zellen und virale Infektionen durch möglicherweise noch nicht identifizierte Viren (3). Möglicherweise spielt auch eine genetische Prädisposition eine Rolle (13). Neben IL-6 sind auch andere Signalmoleküle involviert, darunter VEGF („vascular endothelial growth factor“), TNF-alpha und Interleukin-1. Wahrscheinlich ist dieser Umstand für die heterogenen Krankheitsbilder des iMCD verantwortlich (14). Die lymphozytäre Proliferation beim iMCD ist polyklonal und Folge der Hyperzytokinämie (15). Zumindest in einigen Läsionen des hyalin-vaskulären Subtyps wurde allerdings auch eine monoklonale Proliferation gezeigt, die Zellen waren dabei stromalen Ursprungs (16).

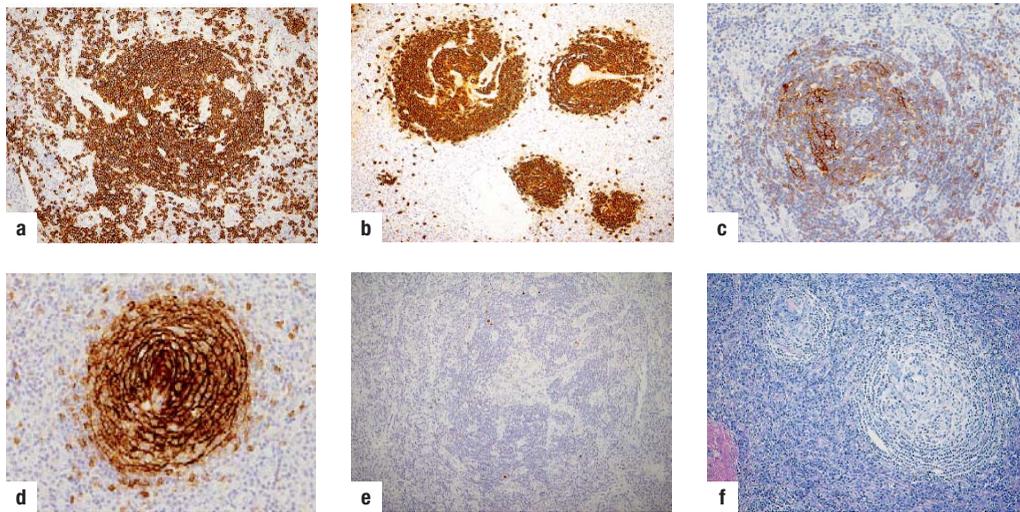
Diagnostik

Für die Diagnose ist die histopathologische Untersuchung eines exstirpierten Lymphknotens obligat; eine Punktion reicht meistens nicht aus. Beim HHV-8+-MCD liegt fast immer ein plasmablastisches Bild vor, es besteht oft ein sogenanntes Mottenfraßmuster im Bereich der Mantelzone. Eine



ABBILDUNG

Histopathologie des MCD



a/c: Lymphfollikel bei HHV8+ MCD: mottenfraßartig zerstörte Mantelzone, ausgebranntes Keimzentrum. Follikulär dendritische Zellen teilweise zerstört.

b/d: Lymphfollikel bei iMCD mit verbreiteter Mantelzone, durch hochendotheliale Venolen durchbrochen, lymphozytärem Zwiebelschalenmuster und ausgebranntem Keimzentrum

e: HHV-8+-MCD mit HHV-8-Färbung (LANA-1). Die infizierten Zellen sind in der Mantelzone lokalisiert.

f: Konventionelle Giemsafärbung eines iMCD vom Plasmazelltyp. Zwiebelschalenmuster mit ausgebranntem Keimzentrum und Verbreiterung der Mantelzone, ausgeprägte interfollikuläre Plasmazellvermehrung.

a/b: CD20-Färbung, x 230; c/d: CD23-Färbung, x 460.

Färbung für LANA-1 („latency-associated-nuclear-antigen“) erbringt den Nachweis von HHV-8. Beim iMCD werden verschiedene histopathologische Subtypen unterschieden (*Abbildung a–f*), und zwar der hyalin-vaskuläre Typ, der Plasmazelltyp und der Mischtyp. Alle 3 kommen in etwa 20–40 % vor, der prognostische Wert ist allerdings begrenzt (17). Beim hyalin-vaskulären Typ imponieren dysplastische follikulär-dendritische Zellen (FDCs) und atrophische, von hyalinisierten Gefäßen durchzogene Keimzentren, um die sich jeweils konzentrisch Lymphozyten anordnen. Beim Plasmazelltyp sind die Keimzentren eher hyperplastisch als atrophisch, die FDCs und die Lymphknotenarchitektur normal beziehungsweise erhalten. Beim HHV-8+-MCD ist das charakteristische Zwiebelschalenmuster oft zumindest partiell zerstört. Die für den iMCD typischen histopathologischen Veränderungen wurden 2017 durch eine internationale Expertengruppe definiert (3).

Dennoch bereitet die pathologische Diagnose des MCD oft Schwierigkeiten. Beim iMCD ist eine Vielzahl anderer Erkrankungen abzugrenzen (2). Die durch die Zytokindysregulation verursachten histopathologischen Veränderungen finden sich bei einer Vielzahl von Infektionen (u. a. Epstein-Barr-Virus), aber auch bei Erkrankungen wie unter anderem Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und einige Neoplasien, darunter vor allem maligne Lymphome. Bei HIV-infizierten Patienten

ist die Abgrenzung zu einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie bisweilen schwierig, die Färbung der Plasmazellen mit HHV-8 beziehungsweise LANA-1 bringt hier meist die Diagnose (*Abbildung e*). Wichtig ist die enge Kooperation zwischen Klinikern und Pathologen vor allem beim HHV-8+-MCD: Erstere sollten explizit auf den Verdacht hinweisen und sich bei schubweisem Verlauf mit B-Symptomatik, Splenomegalie, hohem CRP und fluktuierenden Lymphknotenschwellungen nicht mit der Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie zufriedengeben. Dennoch kommt es oft zu mehrmonatigen Verzögerungen, bis die Diagnose gestellt wird (18). Neben den histopathologischen Veränderungen sind auch klinische und laborchemische Parameter zu berücksichtigen. Es wird ein umfangreiches diagnostisches Workup empfohlen (19), siehe *Tabelle 1*.

Symptomatik/Krankheitsbild

Die in Schwere, Verlauf und Symptomen sehr variable Klinik des MCD erklärt sich durch die vielfältigen Wirkungen der beteiligten Signalmoleküle. Interleukin-6 und andere proinflammatorische Zytokine induzieren die Proliferation von B-Zellen und Plasmazellen, die Sekretion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren und die Angiogenese. In der *Tabelle 2* sind klinische Symptome von iMCD und HHV-8+-MCD aus drei Fallsammlungen gegenübergestellt (17, 18, 20).

Beim HHV-8+-MCD stehen die oft eindrucksvollen, schubweise auftretenden Lymphknotenschwellungen im Vordergrund. Dazu besteht fast immer eine deutliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Fast alle Patienten berichten über Schwäche und ein erhebliches Krankheitsgefühl, die Milz ist obligat vergrößert. Hepatomegalie, respiratorische Symptome und eine Ödemneigung bei Hypalbuminämie sind ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle zu finden. Hämatologisch führend ist oft eine schwere Anämie, die von ebenso schweren Thrombozytopenien begleitet sein kann. Die Ausprägung der Symptome fluktuiert mitunter erstaunlich. Typischerweise verläuft die Erkrankung in Schüben, die einige Tage bis Wochen anhalten und in denen die Patienten oft hoch fiebern und schwerkrank sind. Das C-reaktive Protein (CRP) liegt meist über 100 mg/l und verleitet oft zu (wirkungsloser) Breitbandantibiose. Die Schübe werden von längeren, mitunter

mehrwöchigen Perioden unterbrochen, in denen es den Patienten wieder relativ gut geht. In diesen Phasen nimmt die Größe der Lymphknoten oft eindrucksvoll ab, das CRP kann sich vollständig normalisieren (fälschlich vermuteter Antibiotika-Effekt!). Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nehmen Frequenz und Intensität der Schübe oft zu, allerdings sind auch selbstlimitierende Verläufe möglich. Es besteht insgesamt ein deutlich erhöhtes Risiko für maligne Lymphome, typischerweise eher seltene Lymphomsubtypen wie zum Beispiel plasmablastische Lymphome oder sogenannte Primary-Effusion-Lymphome.

Beim iMCD sind die klinischen Symptome mit Fieber, Lymphknotenschwellungen und Anämie meist nicht so ausgeprägt, der schubweise Verlauf weniger abrupt, und auch das CRP liegt meist niedriger. Führendes Symptom ist oft ein mehr oder weniger ausgeprägtes Fatigue-Syndrom. Das klinische Spektrum ist weit – es reicht von milden kon-

TABELLE 1

Diagnostisches Workup für den MCD

Inflammatorische Marker	Differenzialblutbild, Nieren/Leberfunktion, C-reaktives Protein, Blutsenkung, Fibrinogen, Immunglobuline, Albumin, Ferritin
Histopathologie	Hyalin-vaskulär, Plasmazelltyp, Mischbilder, plasmablastisch, EBV (EBER, LANA-1)
Virologischer Status	HIV-Test (ggf. HIV-RNA), HHV8-Serologie und PCR
Bildgebung	CT Hals, Thorax, Abdomen (ggf. PET-CT), Abdomensonografie
Knochenmarkspunktion	Myelom, retikuläre Fibrose, MGUS?
Immunologie	ANA, Rheumafaktoren, evtl. Lymphozytensubpopulation
Organfunktion	Herzchokardiografie, Lungenfunktion

TABELLE 2

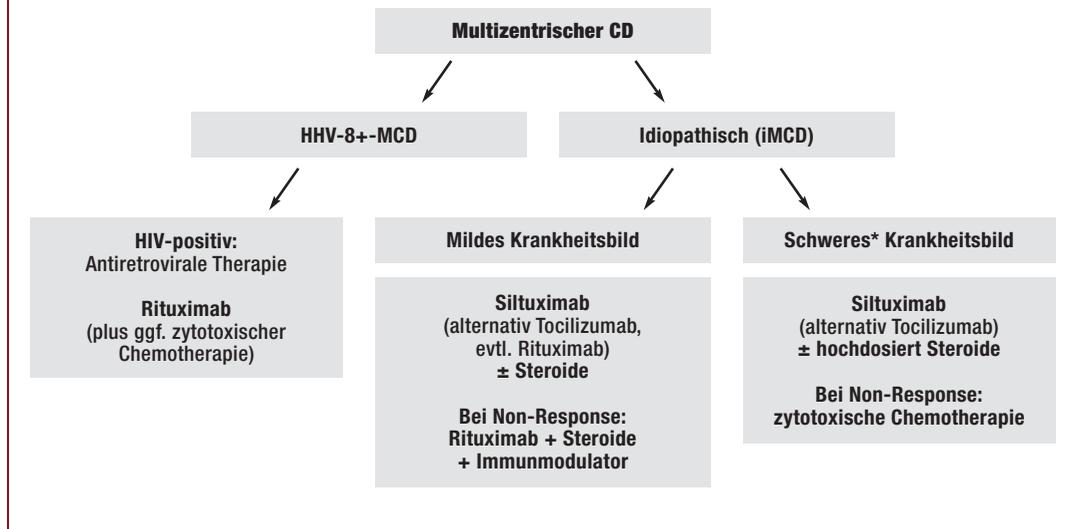
Charakteristika in klinischen Kohorten, iMCD, HHV-8+-MCD

Charakteristika	iMCD [17]	HHV-8+, HIV+ [20]	HHV-8+ (HIV+/HIV-) [18]
n	128	52	169 (140/29)
Alter	50 (IQR 35–61)	43 (24–68)	41/46
Klinik			
Lymphadenopathie	100 %	98 %	100 %
Fieber	52 %	100 %	90/79 %
Hepatosplenomegalie	78 %	98 %	81/62 %
Ödeme, Aszites, Anasarka	78 %	41 %	35/62 %
Kaposi-Sarkom	0 %	67 %	56/41%
Laborbefunde			
Erhöhtes CRP	82 %	100 %	NA (154 mg/l)*
Erhöhtes IL-6	90 %	NA	NA
Hyperglobulinämie	77 %	NA	NA
Anämie	87 %	48 %	NA (8,4 g/dL)*
Nierenfunktionsstörungen	71 %	12 %	7 %

*Mediane

GRAFIK 2

Therapieempfehlungen für den MCD (mod. nach [19, 24])



Anmerkung: eine Zulassung gibt es nur für Siltuximab beim iMCD, alle anderen Optionen sind off-label

*bei mindestens 2 von 5 Kriterien: ECOG > 2, schwere Nierenfunktionsstörung (EGFR < 30), Anasarka und/oder Aszitis und/oder Pleuraergüsse, Anämie (Hb < 8 mg/dl), pulmonale Beteiligung/Dyspnoe

stitutionellen Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Verläufen mit Anasarka und Multiorganversagen. Ein Teil der iMCD-Fälle zeigt sich als sogenanntes TAFRO-Syndrom, ein kürzlich neu definierter, oft schwer verlaufender iMCD-Subtyp. Das TAFRO-Syndrom ist als Symptomenkomplex aus Thrombozytopenie, Aszites, Fieber, retikuläre Fibrose im Knochenmark und Organomegalie bei normalem γ -Globulin definiert (21). Weitaus häufiger als beim HHV-8+-MCD finden sich beim iMCD auch Assoziationen mit dem POEMS-Syndrom, einem aus peripherer Neuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen bestehenden Krankheitsbild, das sich klinisch und pathogenetisch wahrscheinlich in enger Nähe zu den Castleman-Syndromen befindet.

Die Prognose des MCD ist eher ungünstig. Einem systemischen Review zufolge lag das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren beim iMCD bei 45,7 %, beim HHV-8+-MCD nur bei 27,8 % (22). In einer eigenen retrospektiven Untersuchung waren nach einer Beobachtungszeit von 2,2 Jahren 19 von 52 Patienten mit HHV-8+-MCD verstorben (20). Vieles spricht allerdings dafür, dass sich die Prognose in den letzten Jahren durch spezifische Therapien (siehe unten) deutlich verbessert hat (17, 19, 20).

Therapie

Beim UCD ist die operative Entfernung des betroffenen Lymphknotens Therapie der Wahl. Eine weitere Therapie ist in mehr als 90 % der Fälle nicht notwendig, und nur sehr wenige Patienten sterben

an einem UCD (23). Der MCD ist dagegen als Systemerkrankung anzusehen, eine chirurgische Intervention ist nicht sinnvoll. Verschiedene therapeutische Strategien wurden untersucht. Beim iMCD ist dies vor allem die Blockade des IL-6-Signalweges mittels monoklonaler Antikörper wie Siltuximab. Beim HHV-8+-MCD ist es eher die zytotoxische Elimination der für die Zytokinüberproduktion verantwortlichen Zellen, und zwar vor allem durch Rituximab, mit und ohne Zytostatika. Auch immunmodulatorische Therapien – vor allem Steroide – kommen infrage, ebenso antivirale Substanzen wie Valganciclovir (beim HHV-8+-MCD).

2018 hat eine internationale Arbeitsgruppe erstmals konsensusbasierte Empfehlungen für den iMCD veröffentlicht (19). Sie basieren auf den Erfahrungen von 344 Patienten, die mit 479 Therapien behandelt wurden, und berücksichtigen die Schwere des Krankheitsbilds, vorherige Therapien und Ansprechen (Grafik 2). Für den HHV-8+-MCD gibt es bislang Empfehlungen, die vorwiegend auf Expertenmeinungen beruhen (24).

Siltuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen humanes IL-6. Es wurde 2013 als erstes und bislang einziges Medikament für die Behandlung des iMCD zugelassen und bei allen Formen des iMCD als erstes Medikament empfohlen, entweder mit oder ohne Steroide. In der Zulassungsstudie waren 79 Patienten mit iMCD entweder mit 3-wöchigen Infusionen mit Siltuximab oder Placebo behandelt worden (25). Primärer Endpunkt war ein über mindestens 18 Wochen dauerhaftes Ansprechen hinsichtlich Tumorgroße und der Verbesserung eines klinischen Symptomen-

Scores. Während in der Placebogruppe kein Ansprechen zu beobachten war, lagen die Raten in der Verumgruppe bei 34 %. Siltuximab war insgesamt gut verträglich. Wesentlicher Nachteil ist der intravenöse Applikationsweg. Die Infusionen sind alle 3 Wochen notwendig, die Dauer sollte jeweils 30 Minuten nicht unterschreiten. Beim HHV-8+-MCD ist Siltuximab bislang nicht getestet worden, weil es wahrscheinlich nicht an das virale IL-6 bindet. Allerdings gibt es Hinweise, dass es trotzdem wirksam sein könnte (26). Tocilizumab ist ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, in Europa besteht eine Zulassung für rheumatoide Arthritis. Nach einer kleinen prospektiven Studie in Japan (27) ist es dort für den iMCD zugelassen, in den aktuellen internationalen Empfehlungen gilt es als Alternative (19).

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, hat sich vor allem beim HHV-8+-MCD in mehreren Fallserien als wirksam erwiesen. Das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben war gegenüber früheren Erfahrungen deutlich verbessert. Zytokine, aber auch CRP, Immunglobuline und HHV-8-Viruslast sanken unter Rituximab deutlich (28). HHV-8-PCR und CRP sind beim HHV-8+-MCD die besten Verlaufsparemeter. Wenn eine HHV-8-Negativierung erreicht wurde, sind dauerhafte komplette Remissionen im Sinne einer Heilung möglich. In der Folge sinkt dann auch das Lymphomrisiko (20, 29). In schweren Fällen ist nach Meinung einiger Experten auch die Kombination mit einer Chemotherapie wie oralem Etoposid oder CHOP zu empfehlen (24). Unerwünschter Effekt von Rituximab ist die Reaktivierung oder Progression eines oft begleitenden Kaposisarkoms, die wohl in etwa einem Drittel der Fälle zu beobachten ist. Möglicherweise ist die Kombination mit KS-wirksamen zytostatischen Substanzen wie liposomalem Doxorubicin sinnvoll (30). In lebensbedrohlichen Situationen kann auch eine Splenektomie infrage kommen, um den Pool der HHV-8-infizierten Zellen zu reduzieren.

Beim idiopathischen MCD scheint der Erfolg von Rituximab nicht so eindrucksvoll zu sein, allerdings fehlen dazu kontrollierte Studien. In milden Fällen wird es allerdings auch beim iMCD als Alternative angesehen (19).

Das Ansprechen einer MCD-Therapie ist vor allem klinisch zu beurteilen, aber auch mittels Bildgebung und laborchemisch. Bei Nichtansprechen der Ersttherapie sind weitere Optionen zu prüfen. Individuelle Heilversuche mittels Bortezomib, Anakinra (Anti-Interleukin-1), weiterer zytotoxischer Therapien oder auch Immunmodulatoren wie Thalidomid oder Lenalidomid sollten möglichst in Absprache mit einem MCD-Experten erfolgen.

Fazit

- In den letzten Jahren hat es einen erheblichen Wissenszuwachs für Patienten mit MCD gegeben.
- Durch die Etablierung eines weltweiten Netzwerks konnten erstmals konsentrierte Therapieempfehlungen erarbeitet werden.
- Wünschenswert ist die Aufnahme der Patienten in das seit Oktober 2016 laufende internationale ACCELERATE-Register, um die Erfahrungen mit dieser ebenso seltenen wie ernsten Erkrankung zusammenzutragen (Kontakt über den Erstautor). ■

DOI:10.3238/PersOnko.2019.11.15.06

Prof. Dr. med. Christian Hoffmann
Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

Dr. med. Markus Tiemann
Institut für Hämatopathologie, Hamburg

Interessenkonflikt: Prof. Hoffmann erhielt Vortrags- und Beraterhonorare, Reisekosten- und Kongressgebührenerstattungen sowie auf ein Drittmittelkonto Gelder für klinische Studien von den Firmen Eusa Pharma und Janssen-Cilag. Dr. Tiemann erhielt Beraterhonorare von Eusa Pharma.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4619

IMPRESSUM

Perspektiven der Onkologie 3/2019
in Verbindung mit dem Deutschen Ärzteblatt

Chefredakteur: Egbert Maibach-Nagel
(verantwortlich für den Gesamthalt im Sinne der gesetzlichen Bestimmungen), Köln

Stellvertretender Chefredakteur: Michael Schmedt

Verantwortlich für die Reihe Perspektiven:
Dr. med. Vera Zylka-Menhorn
Deutsches Ärzteblatt, Dieselstraße 2, 50859 Köln

Assistenz: Thalia Andronis;
E-Mail: Thalia.Andronis@aerzteblatt.de

Layout: Michael Selbst

Verlag: Deutscher Ärzteverlag GmbH, Dieselstraße 2
50859 Köln, Postfach 4002065, 50832 Köln

Geschäftsführer: Jürgen Führer

Produktmanagement: Sabine Bosch

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Michael Heinrich,
Deutscher Ärzteverlag GmbH, Dieselstraße 2, 50859 Köln

Verkauf Industrieanzeigen/Regional Sales:

Verkaufsgebiete Nord: Miriam Fege,
Tel.: +49 4175 4006499
E-Mail: fege@aerzteverlag.de

Verkaufsgebiete Süd: Claudia Soika,
Tel.: +49 89 15907146
E-Mail: soika@aerzteverlag.de

Druck: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG DruckMedien,
Marktweg 42–50, 47608 Geldern

„Perspektiven der Onkologie 3/2019“
erscheint in der Zuständigkeit des Ressorts „Medizinreport“
des Deutschen Ärzteblattes.

Selten korrekt diagnostiziert

Der multizentrische Morbus Castleman ist eine potenziell lebensbedrohliche Systemerkrankung, deren Symptomatik auf eine Zytokindysregulation zurückzuführen ist. Angesichts der Komplexität der Erkrankung erleben die Patienten nicht selten lange diagnostische und therapeutische Irrwege.

LITERATUR

1. Castleman B, Towne VW: Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 1954; 251: 396–400.
2. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014; 123: 2924–33.
3. 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: 1646–57.
4. Bower M, Pria AD, Coyle C, Nelson M, Naresh K: Diagnostic criteria schemes for multicentric Castleman disease in 75 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: e80–2.
5. Haap M, Wiefels J, Horger M, Hoyer A, Müssig K: Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease – The subtype decides. *Blood Rev* 2018; 32: 225–34.
6. Simpson D: Epidemiology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32: 1–10.
7. Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, et al.: Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman's disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol* 2014; 165: 39–48.
8. Munshu NC, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J: Use of a claims database to characterize and estimate the incidence of Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1252–60.
9. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al.: The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2009; 20: 775–9.
10. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al.: High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069–73.
11. Li H, Wang H, Nicholas J: Detection of direct binding of human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 (vIL-6) to both gp130 and IL-6 receptor (IL-6R) and identification of amino acid residues of vIL-6 important for IL-6R-dependent and -independent signaling. *J Virol* 2001; 75: 3325–34.
12. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y: Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739–44.
13. Stone K, Woods E, Szmania SM, et al.: Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman Disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. *PLoS One* 2013; 8: e54610.
14. Pierson S, Stonestrom A, Ruth, et al.: Quantification of plasma proteins from idiopathic multicentric Castleman disease flares and remissions reveals 'chemokine storm' and separates clinical subtypes (abstract). *Blood* 2017; 130 (Suppl. 1). Abstract 3592.
15. Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Kawakubo K, et al.: Molecular genetic, cytogenetic, and immunophenotypic analyses Castleman's disease of the plasma cell type. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 290–5.
16. Chang KC, Wang XC, Hung YL: Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol* 2014; 7: 823–31.
17. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, Ruth JR, Kurzrock R, van Rhee F, Krymskaya VP, Kelleher D, Rubenstein AH, Fajgenbaum DC: Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Hematol* 2016; 3: e163–75.
18. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al.: The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematology* 2018; 180: 206–16.
19. Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al.: International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132: 2115–24.
20. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al.: Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2011; 118: 3499–503.
21. Iwaki N, Fagenbaum D, Nabel CS, et al.: Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016; 91: 220–226.
22. Talat N, Schulte KM: Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16: 1316–24.
23. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM: Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; 255: 677–84.
24. Bower M: How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116: 4415–21.
25. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al.: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 966–74.
26. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al.: Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2013; 122: 4189–98.
27. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al.: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627–32.
28. Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al.: Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009; 113: 4521–4.
29. Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al.: Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012; 119: 2228–33.
30. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al.: Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2014; 124: 3544–52.