

Sikeres tocilizumabkezelés HHV8-pozitív/ HIV-negatív Castleman-betegség plazmasejtes multicentrikus típusában

MŰZES GYÖRGYI¹, CSOMOR JUDIT², SIPOS FERENC¹

Semmelweis Egyetem, ¹II. Sz. Belgyógyászati Klinika, ²I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Múzes Györgyi, Semmelweis Egyetem,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: muzes.gyorgyi@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2015. december 4.

Elfogadva:

2016. április 11.

Jelen munkánkban HHV-8-pozitív multicentrikus megjelenésű, plazmasejtes típusú Castleman-betegség esetét ismertetjük. A beteg kombinált immunszuppresszív terápiára és monoklonális anti-CD20 kezelésre nem reagált. Ugyanakkor monoklonális anti-IL-6R antitest terápia tartós remissziót, és egyúttal a nyirokcsomói víruskimutathatóság megszűnését eredményezte. Magyar Onkológia 60:328–332, 2016

Kulcsszavak: multicentrikus Castleman-betegség, HHV8, IL-6, rituximab, tocilizumab

This is a case presentation of a HHV8-positive multicentric Castleman's disease (MCD) of plasma cell type. The patient failed to respond to combined immunosuppressive therapy and monoclonal anti-CD20 therapy. Interestingly, administration of anti-IL-6R antibody stabilized the disease and resulted in clearance of HHV8 from the involved lymph nodes.

Múzes G, Csomor J, Sipos F. Tocilizumab treatment of HHV8-positive/HIV-negative, multicentric plasma cell type Castleman's disease – case report. Hungarian Oncology 60:328–332, 2016

Keywords: multicentric Castleman's disease, HHV8, IL-6, rituximab, tocilizumab

BEVEZETÉS

A Castleman-betegség (CD) szövettanilag angiofollikuláris limfoid hiperpláziában megnyilvánuló ismeretlen eredetű, atípusos lefolyású, indolens, nem klonális jellegű limfoproliferatív rendellenesség [1]. A szövettani kép alapján elsősorban hialin-vaszkuláris (HV) és plazmasejtes (PC) típusai különíthetők el. Elhelyezkedését tekintve unicentrikus-lokalizált és multicentrikus-szisztémás (MCD) altípusokba sorolható, klinikailag azonban számos egyéb alcsoportja is létezik. Az esetek 70-80%-ában a CD unicentrikus HV típusú, 15-20%-ában a lokalizált PC típus, 10%-ában pedig a multicentrikus PC variáns azonosítható [2]. Az agresszívabb PC típusú MCD-ben szenvedőknél vezető tünetként elsősorban láz, éjszakai izzadás, fogyás, és jellemzően generalizált (perifériás és szisztémás) limfadenopátia, valamint sokszervi érintettség jelentkezik. MCD-ben különböző gyulladásos és autoimmun történések is gyakrabban fordulnak elő. A betegség patogenezisében kiemelkedő fontosságú az IL-6 szerepe. A CD elsősorban HIV-pozitív egyéneket érint, de a HHV8-fertőzéssel is szoros kapcsolat mutatkozik [3,

4]. Az MCD általában rossz prognózisú kórkép, és kezelésével kapcsolatban máig nincsenek közvetlen, egyértelmű terápiás tapasztalatok.

ESET ISMERTETÉSE

A 40 éves nőbeteget közel 1 éve fennálló gyengeség-fáradtság, visszatérő lázas periódusok, izzadás, ill. gyorsult süllýedés és mikrocitás anémia miatt észleltük osztályunkon, első alkalommal 2008-ban. Kórtörténetében érdemi megbetegedés nem szerepelt. Korábbi szűrővizsgálatok alkalmával történt mellkasröntgen, hasi ultrahang és gasztroszkópia nem utaltak kórjelző eltérésre.

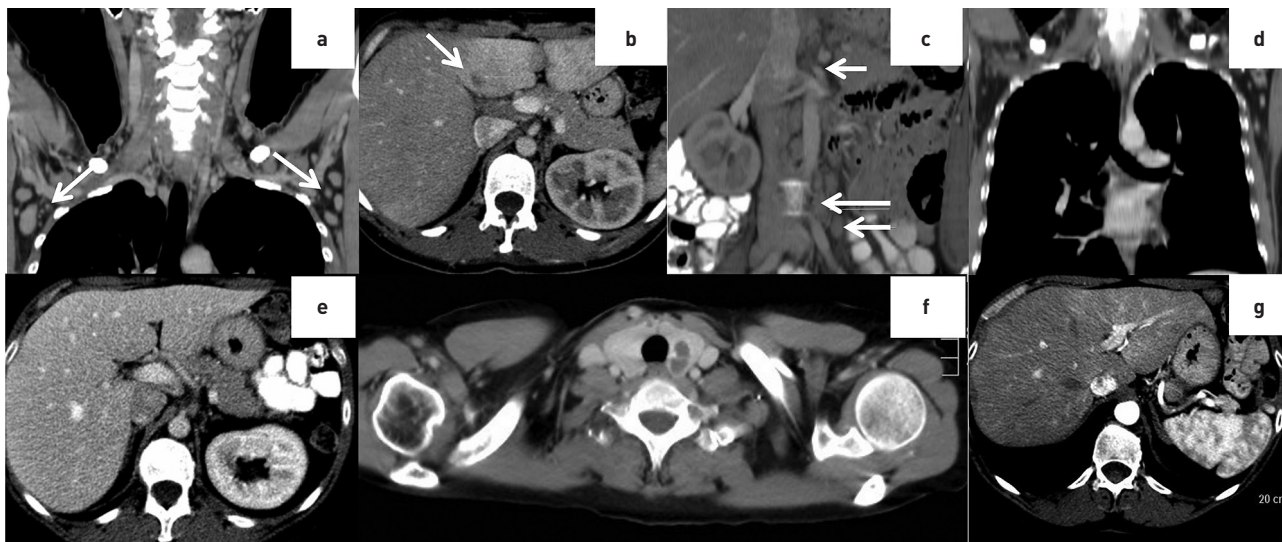
Felvételekor fizikális státuszában sápadt bőrt, mérsékelt máj- és lépmegegyesítést, valamint a jobb axillában fájdalommentesen megegyesített nyirokcsomót észleltünk. A laboratóriumi eltéréseket az 1. táblázatban tüntettük fel.

Hasi ultrahang mérsékelt hepatoszplenomegalia mellett a májban többszörös echodens képleteket és megegyesített, csökkent parenchymás echogenitású veséket igazolt.

1. TÁBLÁZAT. Laboratóriumi eredmények összefoglalása

	2008. IV.	2009. VI.	2011. V.	2011. IX.	2015. XI.
We (mm/h)	108	101	54	22	11
Fvs (G/L)	13,3	16,1	11,9	9,4	9,2
Vvs (G/L)	2,89	2,12	5,14	5,24	5,72
Hgb (g/L)	8	5,2	10,9	12,8	14,2
Htc (L/L)	27	23	35	40	43
MCV (fL)	71	68	76	82	91
Thr (G/L)	896	1025	593	411	317
HsCRP (mg/L)	142	234	35	3,1	4,1
Se-Fe (µM/L)	2,6	1,8	4,3	7,1	13,1
TVK (µM/L)	40,7	36,8	56,9	59,8	50,9
Transzferrin (g/L)	1,81	1,6	2,53	3,17	3,21
Ferritin (ng/mL)	210	296	20	16	17
GGT/SAP (U/L)	51/326	62/380	30/310	20/145	12/111
Összfehérje/albumin (g/L)	92/28	90/29	80/38	76/43	75/40
Se-IgG/IgA/IgM (mg/dL)	3802/573/425 (poliklonális)	5120/575/607	2312/273/244	1673/306/246	1116/298/232
β2-mikroglobulin (mg/L)	5,6	5,4	2,3	2,4	2,4
Vizelet-vvs (/HPF)	35	59	16	6	4
Vizeletfehérje (g/24 h)	1,2 [nincs Bence-Jones-fehérje]	1,4	0,547	0,5	0,34

A retikulocitaszám, vércukor, szérumkoleszterin, triglicerid, szérumbilirubin, SGOT, SGPT, CPK, LDH, BUN, kreatinin, eGFR, húgysav, szérum-Ca, -P, -Na, -K, alvadási paraméterek mindvégig a normális tartományban voltak.



1. ÁBRA. Tocilizumabkezelést követően tapasztalt változások: CT. a) Koronális síkú CT: az axillákban multiplex limfadenopátia. b, c) Hasi CT: multiplex mezenterialis és retroperitoneális limfadenopátia (c) és hepatosplenomegália a máj többgócú, noduláris léziójával (b). d) Koronális síkú axilláris CT: limfadenopátia nem látható. e) Hasi CT: limfadenopátia, hepatosplenomegália és noduláris hepaticus léziók nem láthatók. f) Horizontális síkú CT: az axillákban érdemi limfadenopátia nem látható. g) Hasi CT: nem kórjelző nyirokcsomó- és májstátusz

Vesebiopszia történt, a hisztológia alkalmával érdemi eltérés nem mutatkozott.

Mellkasi és hasi CT generalizált limfadenopátiát, máj- és lépmegegyesülést, valamint a májban multifokális noduláris eltéréseket jelzett (1.a–c ábra). Teljestest-Ga67-szcintigráfia során kóros izotóphalmozás nem mutatkozott. Az endoszkópiák során nyert gyomor-, vékony- és vastagbél-biopsziás mintákban csupán nem specifikus gyulladásos elváltozásokat találtak.

A számos autoantitest (ANA, anti-kromatin, anti-dsDNS, ANCA, anti-CL, RF, direkt Coombs) pozitívítása, a poliklonális gammopátia mellett és ellenére definitív autoimmun megbetegedés fennállása kizárható volt. A csontvelő-aspirátum elemzése reaktív gyulladásos változásokat jelzett, negatív kongóvörösfestés mellett. A súlyos fokú trombocitózis okán történt JAK2 V617F mutáció kimutatása negatív volt.

A tapintható jobb oldali – *in toto* eltávolított – axilláris nyirokcsomó szövettani vizsgálata (2008. X.) reaktív limfoid hiperpláziára utalt. Az elkövetkezőkben (2008. XII.) egy újabb jobb oldali axilláris nyirokcsomó kivételét követő hisztológia ismét csak reaktív limfoid hiperpláziát verifikált. Csontvelő-biopsziás minta elemzése során is reaktív elváltozásokat találtak. A csontvelő- és a nyirokcsomóminta áramlási citometriás és immunhisztokémiai vizsgálata szintén negatívnak bizonyult.

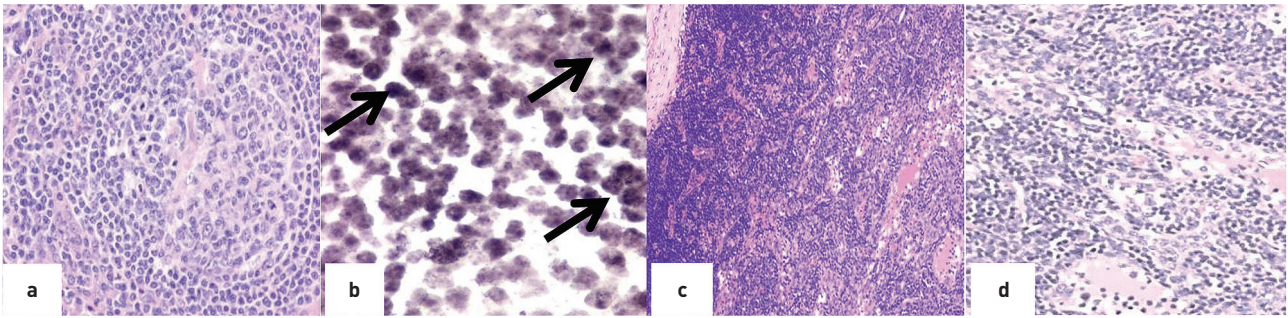
Megismételt hasi ultrahang és CT-vizsgálatok a limfadenopátia és a máj vonatkozásában mérsékelt progressziót jeleztek. A szisztémás gyulladásos klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések háttérben autoimmun megbetegedés, malignus limfo- vagy mieloproliferatív betegség, amiloidózis, szolid tumor vagy metasztázis, valamint paraneopláziás

eredet, ill. definitív perzisztens fertőzés (HBV, HCV, EBV, CMV, Toxoplasma, HIV, Bartonella) kizárhatónak tűnt. Kortikoszteroiddal, valamint a citosztatikum azatioprinnel végzett terápiás próbálkozásaink eredménytelenek voltak.

A harmadik alkalommal (2010. XI.) eltávolított, bal oldali axilláris nyirokcsomó szövettani vizsgálata HHV8-asszociált, plazmasejtes típusú, (klinikailag multicentrikus) Castleman-betegséget igazolt (2.a,b ábra). Kaposi-szarkómára utaló hisztológiai eltérés nem mutatkozott. A szérumban a fehérvérsejt HHV8-PCR-negatív volt. A plazmában az IL-6 szintje megemelkedett (62,7 pg/ml).

A diagnózis tükrében rituximabot, ciklofoszfamidot, vinkrisztint és orális metilprednizolont tartalmazó R-CVP immun-kemoterápiát alkalmaztunk 3 hetes intervallumokban. Négy ciklust követően a beteg klinikai tünetei és laboratóriumi eltérései érdemben nem változtak. Ennek alapján 8 mg/ttkg dózissal *iv.* tocilizumab (humanizált monoklonális anti-IL-6R antitest) kezelést vezettünk be 2 hetes intervallumokban. A 3. ciklust követően a beteg tünetei (láz, izzadás) jelentősen regrediáltak, és kóros laboratóriumi értékei is javultak, majd 2011 szeptemberére lényegében normalizálódtak (1. táblázat). Kontroll mellkasi és hasi CT során apróbb, nem szignifikáns axilláris nyirokcsomók ugyan még ábrázolódtak, azonban a generalizált limfadenopátia és a hepatosplenomegália megszűnt, és a májban korábban leírt többgócú noduláris léziók sem mutatkoztak (1.d,e ábra).

A tocilizumabkezelés bevezetése után hat hónappal (2011. XI.), már a klinikai remisszió stádiumában került sor egy reziduális jellegű axilláris nyirokcsomó kontroll szövettani vizsgálatára, mely folliculáris hiperplázia nélküli enyhe reaktív



2. ÁBRA. Tocilizumabkezelést követően tapasztalt változások: nyirokcsomó-szövetten. a) Axilláris nyirokcsomó-hisztológia (H&E, $\times 20$): Castleman-betegség plazmasejtes típusára utaló eltérések [fokozott folliculáris hiperplázia, germinális centrumok involúciója, kiszélesedett köpenyzóna, az interfollikuláris területek masszív, poliklonális plazmasejtes infiltrációja]. b) HHV8 *in situ* hibridizáció (ISH) ($\times 60$): a köpenyzóna egyes sejtjei pozitív magreakciókat mutatnak (nyilak). c) Axilláris nyirokcsomó-hisztológia (H&E, $\times 10$): megőrzött szerkezet, enyhe fokú reaktív poliklonális plazmócitózis, folliculáris hiperplázia nélkül. d) Negatív HHV8-ISH ($\times 60$)

poliklonális plazmócitózist igazolt; a HHV8-specifikus *in situ* hibridizáció negatív volt (2.c,d ábra).

A beteg azóta is folyamatosan, háromhetente, fenntartó dózisu tocilizumabkezelésben részesül. Az utánkövetés során állapota mindvégig stabil, közérzete jó. Legutóbbi laboratóriumi eredményei (2015. XI.) és staging CT-vizsgálata (2015. III.) [1. táblázat, 1.f,g ábra] változatlanul remissziót jeleznek. A tocilizumabbal összefüggésbe hozható adverz gyógyszerreakciót nem tapasztaltunk.

MEGBESZÉLÉS

A multicentrikus Castleman-betegség – hasonlóan az idült gyulladásos tünetegyütteshez – nem specifikus tüneteket okozó szisztémás kórkép; először 1978-ban írták le [5]. A többszervi érintettség, a társuló, olykor súlyos infekciók, a gyakori malignus limfómák (NHLL), illetve a Kaposi-szarkóma következtében a betegség fatális kimenetelű is lehet. HIV-fertőzött MCD-s betegek nyirokcsomóiban a HHV8 szinte mindig jelen van, sőt a vírus a HIV-negatív esetek közel 40%-ában is kimutatható [6].

A Castleman-betegség korrekt diagnózisának alapfeltétele a körültekintő szövettani vizsgálat. Számos atípusos limfoproliferatív kórállapot hasonlóságot mutathat a ritka idiopátiás, és a HHV8-asszociált MCD-vel [7]. Így az MCD-t szisztémás lupusz eritematózus, reumatoid arthritisz, Sjögren-szindróma is utánozhatja, ugyanakkor az MCD maga is emlékeztethet autoimmun betegségekre; „nagy imitátorként” is említik.

Az MCD kóroktana tisztázatlan. Jelenleg elsősorban az IL-6 és a HHV8-fertőzés etiológiai szerepét hangsúlyozzák [3, 4]. Bár MCD-ben gyakori és jellemző a fokozott IL-6-termelés és a következményes magas szérumszint, az erre vezető mechanizmusok még kevésbé ismertek. A HHV8 limfotrop herpeszvírus, igazolt onkogén potenciállal. MCD-ben a HHV8 elsősorban a nyirokcsomók köpenyzónájában lévő limfoplazmócitoid sejteket fertőzi meg, ami a virális eredetű IL-6 túlszabályozására vezet. A sejtek CD20-expressziója változó mértékű.

Az MCD kezelésében számos alternatíva merült fel, de ez idáig nem született konszenzus az optimális terápiáról, és definitív ajánlások sem állnak rendelkezésre. Az inkább tapasztalaton alapuló hagyományos és újszerű kezelési stratégiák között immunszuppresszív szerek (kortikoszteroid, citotoxikus ágensek), szelektív/céltzott immunterápiás és biológiai készítmények, mono és kombinált citoreduktív kemoterápiás szerek, antivirális gyógyszerek, ill. a csontvelő-transzplantáció említhetők [3, 8, 9].

Néhány tanulmány HHV8-asszociált MCD-ben a rituximab előnyös hatását igazolta [8, 10]. A rituximab limfodepleció révén a HHV8-pozitív plazmoblastok számát is csökkentheti. A kezelés során az IL-6 szérumszintje és a HHV8-terhelés egyaránt mérséklődött [10]. Fontos azonban megemlíteni, hogy a rituximab alkalmazása mellett egyes MCD-s betegknél a Kaposi-szarkóma progresszióját vagy kiújulását tapasztalták.

Az elmúlt években HIV- és HHV8-negatív MCD-s betegek kezelésekor az IL-6R-antagonista tocilizumab a klinikai és laboratóriumi eltérések szignifikáns javulására vezetett [11, 12]. Mivel a kezelés megszakítását követően a betegség recidivált, a készítmény elhúzódó, hosszan tartó adagolására volt szükség. Japánban 2005 óta a tocilizumab a Castleman-betegség törzskönyvezett gyógyszere.

HIV-negatív nőbetegünk esetében az MCD késedelmes diagnózisa főként a korábbi nem jellegzetes nyirokcsomó szövettani leletekre vezethető vissza. A diagnózis megfogalmazásakor a vizsgált nyirokcsomó köpenyzónájának sejtjeiben a HHV8 *in situ* hibridizáció pozitív, míg a perifériás vérben a HHV8-specifikus PCR negatív volt. Ehhez hasonlóan más klinikai vizsgálat is nyirokcsomómintában igazolta a HHV8 jelenlétét, ám az esetek kb. 15-20%-ában a vírust a perifériás vérben nem mutatták ki [13]. A jelenség, legalábbis részben az aktuális, változó vírusterhelés következménye lehet. MCD-ben a HHV8-terhelés és a betegség aktivitása között főként HIV-koinfekció kapcsán tapasztaltak korrelációt. A vírus-

replikációból adódóan a virális DNS kimutathatósága eltérő a fertőzött egyének különböző mintáiban [14, 15].

Az MCD-esetleírások egy részében a HHV8-negativitás tényét csupán a perifériás vér HHV8-specifikus PCR-ének eredményére alapozták, és csak néhány olyan HHV8-pozitív esetet közöltek, ahol a vérminta mellett egyéb szövetben is igazolták a vírus jelenlétét. Valószínű, hogy a tényleges HHV8-státusz igazolására indokolt az egyidejű szövettani vizsgálat.

Betegünknel az immunszuppresszív kezelés ellenére állapotának súlyosbodását tapasztaltuk. Esetében az R-CVP protokoll – melyet MCD-ben elsóvonalbeli kezelésként ajánlanak – sem bizonyult hatásosnak, így a tocilizumab bevezetése mellett döntöttünk. A gyógyszer alkalmazása a klinikai tünetek drámai javulását eredményezte párhuzamosan a laboratóriumi leletek normalizálódásával. A kontroll nyirokcsomó-szöveten már csak folliculáris hiperpláziával kísért enyhe poliklonális plazmocitózist igazolt, és a HHV8-specifikus *in situ* hibridizáció is negatív lett.

MCD-s betegekben a lefolyás során alig kerül sor ismételt hisztológiai vizsgálatra. Tocilizumabkezelést követően eddig csak a folliculusok méretének és számának csökkenését tapasztalták, a plazmasejtek számában bekövetkező változást nem [11]. A betegünk állapotában észlelt javulást részben az MCD-ben diszregulált humán/virális IL-6 széleskörű biológiai hatásainak tocilizumab általi blokkolása okozhatta [16], ugyanakkor a kontrollszöveten során észlelt vírusnegativitás háttere nem egyértelmű. A rituximabot napjainkban főleg HIV- és HHV8-pozitív MCD-s betegek kezelésekor alkalmazzák [3, 10], akiknél a terápiás válasz a HHV8-virémia hosszan tartó csökkenésével is párosult. Nem kizárt, hogy betegünk esetében, mintegy a rituximab késői hatásaként, az antigénspecifikus T-sejt-válasz elhúzódó indukciója is hozzájárulhatott a negatívvá vált HHV8-ISH-eredményhez.

A közölt MCD-s eset is rávilágít a megbetegedés klinikumának és diagnosztikájának kétségtelen kihívásaira, valamint a személyre szabott terápia indokoltóságára [16, 17].

IRODALOM

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. N Engl J Med 251:396–400, 1954
2. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Ann Int Med 128:657–662, 1998
3. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. Br J Haematol 129:3–17, 2005
4. Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, et al. Clinical manifestations of Kaposi sarcoma herpesvirus lytic activation: multicentric Castleman disease (KSHV-MCD) and the KSHV inflammatory cytokine syndrome. Front Microbiol 3:73, 2012
5. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol 69:86–90, 1978
6. Gessain A, Sudaka A, Brière J, et al. Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? Blood 87:414–416, 1996
7. Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Pathol Res Pract 201:325–332, 2005
8. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. Curr Treat Options Oncol 6:255–266, 2005
9. El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Oncologist 16:497–511, 2011
10. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. Ann Int Med 147:836–839, 2007
11. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 95:56–61, 2000
12. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 106:2627–2632, 2005
13. Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, et al. Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease. Br J Haematol 120:471–477, 2003
14. Levi JE, Nascimento MC, Sumita LM, et al. Non-detection of human herpesvirus 8 (HHV-8) DNA in HHV-8-seropositive blood donors from three Brazilian regions. PLoS One 6:e23546, 2011
15. Martró E, Cannon MJ, Dollard SC, et al. Evidence for both lytic replication and tightly regulated human herpesvirus 8 latency in circulating mononuclear cells, with virus loads frequently below common thresholds of detection. J Virol 78:11707–11714, 2004
16. Múzes G, Sipos F, Csomor J, et al. Multicentric Castleman's disease: a challenging diagnosis. Pathol Oncol Res 19:345–351, 2013
17. 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 Hematop 53: 69–77, 2013