

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXVIII

Marzo 2025

numero 3

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

MALATTIA DI CASTLEMAN E LINFOMA: QUALE RELAZIONE?

Lorenza Parini^{1,2}, Lorenzo Mambelli¹, Caterina Radice¹, Martina Mainetti¹, Federico Marchetti^{1,3}

¹UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

³Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@auslromagna.it

Laura (nome di fantasia) è una ragazza che oggi ha 17 anni. Era giunta alla nostra attenzione quando ne aveva 13 per astenia e febbre persistente, in assenza di altri segni o sintomi rilevanti. Gli esami ematici avevano mostrato una lieve anemia con rialzo di PCR e VES; all'ecografia addominale presentava una linfoadenopatia para-aortica, poi confermata anche alla risonanza magnetica e alla PET/CT, in assenza di altre sedi di localizzazione. Era stata posta indicazione a una exeresi chirurgica in laparoscopia, risultata tuttavia incompleta a causa della posizione della massa.

L'esame istologico del materiale rimosso era indicativo di **malattia di Castleman unicentrica**, trattata inizialmente con terapia steroidea (poi sospesa) e successivamente con tocilizumab, come da linee guida, con remissione della sintomatologia e completa e persistente negativizzazione degli indici di flogosi.

Nel corso del follow-up, a 3 anni dall'inizio della terapia, ci ha riferito la comparsa di una lesione cutanea in sede frontale a ridosso dell'attaccatura dei capelli, caratterizzata da eritema vescicolo-pustoloso non desquamativo, che dopo valutazione dermatologica - per le caratteristiche aspecifiche e anche per il dato anamnestico - è stata sottoposta a biopsia.

L'esame istologico ha documentato un processo linfoproliferativo occupante tutto il derma, compatibile con **linfoma** di derivazione dai linfociti B periferici con alto indice proliferativo (Ki-67 80-90%), tuttavia non ulteriormente specificabile per i limiti di campionamento. Non potendo escludere una nuova localizzazione della malattia di Castleman, si è fatto rivalutare il reperto biotipico che confermava la diagnosi di linfoma a cellule B ad alto grado primitivo della cute. Eseguita una PET/TC che escludeva altre localizzazioni della patologia, secondo linee guida ESMO (*European Society of Medical Oncology*) è stata trattata con la rimozione chirurgica della lesione seguita da ciclo di radioterapia, data la stretta adiacenza della lesione ai margini di resezione.

DISCUSSIONE

La malattia di Castleman (MC) è una rara patologia linfoproliferativa caratterizzata da adenomegalia. A seconda del numero di stazioni linfonodali coinvolte si riconoscono la **forma unicentrica**, in cui è coinvolta una sola stazione linfonodale (come nel caso descritto)¹, e la **forma multicentrica**, che coinvolge invece più stazioni. Della forma multicentrica si distinguono a sua volta la variante HHV8 correlata, tipica di pazienti affetti da HIV, e quella HHV8 negativa o idiopatica¹.

La distinzione tra le due forme e il loro riconoscimento è fondamentale, in quanto mentre nella forma unicentrica la sola exeresi della lesione può essere risolutiva, la forma multicentrica può comportare grave compromissione sistemica.

La forma unicentrica può essere asintomatica oppure associarsi a sintomi sistemici (febbre, astenia, calo ponderale), alterazioni ematochimiche come anemia, trombocitopenia, ipoalbuminemia, rialzo degli indici di flogosi, ipergammaglobulinemia e/o a sintomi da compressione degli organi circostanti (con tosse, dispnea, segni di ostruzione del ritorno venoso). Le stazioni più comunemente coinvolte sono quelle mediastinica, laterocervicale, addominale e retroperitoneale¹.

La forma multicentrica invece è caratterizzata da epatosplenomegalia, citopenia, disfunzione epato-renale, compromissione polmonare, talvolta amiloidosi renale, rash o iperpigmentazione cutanea. Possono inoltre presentarsi quadri più complessi come la sindrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, febbre, mielofibrosi, disfunzione renale, organomegalia) e la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammapatia monoclonale, alterazioni cutanee).

Benché la specifica eziopatogenesi della malattia non sia ancora del tutto nota, entrambe le forme si caratterizzano

per una eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie, tra cui ha ruolo rilevante l'IL-6, che induce la proliferazione policlonale delle cellule linfoidi all'interno delle stazioni linfonodali (in particolare linfociti B e plasmacellule) e lo sviluppo di autoanticorpi, contribuendo quindi a uno stato pro-infiammatorio e alla disregolazione dell'immunità umorale. L'IL-6, inoltre, contribuisce alla produzione di altre proteine tra cui il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), responsabile dell'iperplasia angio-follicolare che si può osservare alla biopsia e che determina aumento della permeabilità vascolare, con formazione di edema e anasarca nella forma multicentrica².

Per quanto riguarda il trattamento, nella forma unicentrica la completa resezione è generalmente risolutiva. Quando essa non sia possibile, in assenza di sintomi e/o alterazioni laboratoristiche, è indicata la vigile attesa, mentre se questi persistono, la prima linea terapeutica consiste, al pari della forma multicentrica, negli anticorpi monoclonali anti-IL-6 (tocilizumab, siltuximab)¹. Se con questo trattamento non si ottiene la remissione, sono indicati alternativamente il rituximab (anti-CD20) o la radioterapia³.

Nel contesto che abbiamo descritto di "tempesta citochinica", è facile comprendere come la MC, anche nella sua forma unicentrica, si possa correlare con lo sviluppo di patologie come amiloidosi, pemfigo paraneoplastico e con lo sviluppo di linfomi, di cui il caso descritto è un esempio, per quanto a ora in letteratura siano riportati prevalentemente casi di linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin, non nella manifestazione singola cutanea.

Non è ancora chiara, tuttavia, la correlazione temporale tra le due patologie: in alcuni pazienti, infatti, la diagnosi di entrambe è stata contestuale, in altri invece è avvenuta in tempi differenti, con comparsa del linfoma successivamente alla diagnosi di MC anche malgrado un suo trattamento efficace^{4,5}.

La gestione del linfoma cutaneo localizzato prevede diversi approcci a seconda delle caratteristiche istologiche e

della sua estensione: sola resezione chirurgica o chirurgia e radioterapia; in singoli casi è stata aggiunta anche la terapia con il rituximab. Il tasso di recidive, prevalentemente locale, è possibile e richiede una periodica rivalutazione.

CONCLUSIONI

Il caso di Laura, quindi, ci suggerisce di mantenere nel tempo nella MC un attento follow-up anche di fronte a un paziente già trattato e con buona risposta alla terapia, in quanto non si può escludere la sua evoluzione nonostante una adeguata ed efficace terapia con controllo dei sintomi, non sottovalutando mai l'insorgenza di nuove manifestazioni anche se non apparentemente correlabili a essa.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rizzi S, Polenzani I, Troisi A, et al. Malattia di Castleman unicentrica: un linfonodo nascosto [Unicentric Castleman disease: a blind lymph node.]. *Recenti Prog Med* 2021;112(10):653-8. Italian. DOI: 10.1701/3679.36656.
- [2] Hoffmann C, Hentrich M, Tiemann M, et al. Recent Advances in Castleman Disease. *Oncol Res Treat* 2022;45(11):693-704. DOI: 10.1159/000526640.
- [3] van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2020;4(23):6039-50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
- [4] Lyapichev KA, You MJ, Vega F, Solis LM, Medeiros LJ. Classic Hodgkin lymphoma and Castleman disease: an entity appears to be emerging. *Virchows Arch* 2020;477(3):437-44. DOI: 10.1007/s00428-020-02788-7.
- [5] Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(11):1427-30. DOI: 10.1002/ajh.25224.