

ՀՏԴ 616.15+616-006.441

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-19

Եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդության ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումները

Է.Ա. Մինասյան^{1,2}, Մ.Տ. Պետրոսյան¹, Լ.Ս. Հակոբյան^{1,2},
Գ.Ն. Թամամյան^{1,2}, Ս.Հ. Դանելյան¹, Լ.Ռ. Սարգսյան^{1,2}

¹ՀՀ ԱՆ Ռ.Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն, Հայաստանի
մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան, 7

²Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. Եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդություն, ավշային
հանգույց, ՊԵՏ/ՀՇ, վիրահատական հեռացում

Կաստլեմանի հիվանդություն: Ներածություն

Կաստլեմանի հիվանդությունը (ԿՀ) հազվադեպ հանդիպող, լիմ-
ֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդություն է, որի որոշ տեսակներ ասոցացված
են հերպես վիրուս 8-ի (HHV-8) և Մարդու իմունային անբավարա-
րության վիրուսի (HIV) հետ: Բնութագրվում է ավշահանգույցների մե-
ծացմամբ, նրանցում յուրահատուկ միկրոսկոպիկ փոփոխություննե-
րով ու արտահայտված ախտանիշներով և լաբորատոր շեղումներով
[6,17]:

ԱՄՆ-ում տարեկան հայտնաբերվում է Կաստլեմանի հիվանդու-
թյամբ 5000-6000 հիվանդ, այսինքն՝ 1 միլիոն բնակչի հաշվարկով՝ 16-19
դեպք: Հիվանդության միջին տարիքը 34 տարեկանն է, սակայն կարող
են հիվանդանալ ցանկացած տարիքում, միջակայքը 2-84 տարեկանն է:
Երեխաների շրջանում առավել տարածված է եզակի օջախային Կաս-
տլեմանի հիվանդությունը (ԵԿՀ), ի տարբերություն մեծահասակների,
որոնց մոտ առավելապես հանդիպում է բազմաօջախային Կաստ-
լեմանի հիվանդությունը (ԲԿՀ), [6,16,18]:

Ենթատեսակներ: Ըստ ավշահանգույցների ախտահարման
քանակի՝ ԿՀ-ը լինում է՝ եզակի օջախային Կաստլեմանի հիվանդու-
թյուն, ներառում է եզակի մեծացած ավշահանգույց կամ ռեգիոնար ավ-
շահանգույցների մեծացում, որոնք սահմանափակված են միայն մարմ-
նի տվյալ հատվածով, և բազմաօջախային Կաստլեմանի հիվանդու-

թյուն, որը ներառում է 2 և ավելի ավշահանգույցների խմբերի ախտահարում: ԲԿՀ-ն ունի իր տարատեսակները՝

- HHV-8 ասոցացված ԲԿՀ (կարող է լինել HIV+ կամ HIV-),
- POEMS ասոցացված ԲԿՀ (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes),
- իդիոպաթիկ ԲԿՀ, սովորաբար լինում է HHV-8 - և HIV-:

Իդիոպաթիկ ԲԿՀ-ի դեպքում հիվանդները կարող են ունենալ TAFRO համախտանիշ, որն արտահայտվում է թրոմբոցիտոպենիայով, ասցիտով, ռետիկուլին ֆիբրոզով, երիկամային դիսֆունկցիայով, օրգանոմեգալիայով կամ չունենալ, հայտնի է որպես iMCD-not otherwise specified, iMCD-NOS [1]:

Նշված աշխատանքում անդրադարձ է կատարվելու եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդության կլինիկական դրսևորումներին, ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումներին:

Եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդություն

Եզակի օջախային Կասսուլեմանի հիվանդությունը մարմնի մեկ շրջանում տեղակայված մեկ կամ մի քանի ավշային հանգույցների մեծացումն է, որը բնութագրվում է բնորոշ հյուսվածաախտաբանական նշաններով [5,6]:

Հյուսվածաախտաբանական առանձնահատկությունները

ԵԿՀ ախտահյուսվածաբանական տեսակները երեքն են՝ հիալինանոթային, պլազմաբջջային և խառը: Հիալինանոթային ենթատեսակի դեպքում ավշային հանգույցը բնութագրվում է կապսուլյար ֆիբրոզի օջախներով, միաժամանակ ավշահանգույցի միջով անցնող լայն ֆիբրոզ ժապավենների շերտերով: Պլազմաբջջայինի դեպքում ավշային հանգույցի ինտերֆոլիկուլյար զոնայում կան պլազմոցիտար բջիջների շերտեր, այս տեսակն առավել բնորոշ է ԲԿՀ տարատեսակներին, սակայն հազվադեպ կարող է հանդիպել նաև ԵԿՀ-ի դեպքում: Խառը բջջային տարատեսակը բնորոշվում է հիալինանոթային փոփոխություններով և պլազմատիկ բջիջների առկայությամբ: ԵԿՀ-ի 50% դեպքերում առկա է հիալինանոթային հյուսվածաախտաբանական ենթատիպը: 10-25%-ը պլազմաբջջային տեսակն է, մնացածը բաժին է ընկնում խառը տեսակին [1,4,5,6,11]:

Կլինիկա

ԵԿՀ ունեցող հիվանդները սովորաբար անախտանիշ են և հայտնվում են կլինիցիստի ուշադրության կենտրոնում, երբ ֆիզիկալ

զննմամբ կամ գործիքային հետազոտություններով հայտնաբերված է լինում մեծացած ավշահանգույց: Հիվանդների որոշ մասը ներկայանում են ավշային հանգույցների մեծացմամբ և դրա հետևանքով հյուսվածքների ճնշմամբ ուղեկցվող ախտանիշներով[20]:

ԵԿՀ-ով 278 պացիենտների դեպքերի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ախտահարված ավշային հանգույցների միջին չափսը 5,5սմ է, որը ԲԿՀ-ի հետ համեմատած մեծ է: Ըստ նշված հետազոտության տվյալների՝ առավել հաճախ ախտահարվում են կրծքավանդակը (29%), պարանոցը (23%), որովայնը (21%), հետորովայնամզային տարածությունը (17%), կարող են ախտահարվել նաև կոնքի, անոթափոսի և ածուկային շրջանի ավշահանգույցները: Առավել հազվադեպ են հանդիպում թոքի, օրբիտայի, քթոմպանի, փայծաղի և բարակ աղիների ախտահարումները[3,7,10, 15,21]:

Սովորաբար ախտահարվում է մեկ ավշահանգույց, իսկ մի քանիսի ընդգրկման դեպքում կարևոր է ավշահանգույցների՝ միևնույն շրջանում լինելը: Եթե լիմֆադենոպաթիան հայտնաբերվել է մարմնի տարբեր հատվածներում, իսկ HHV-8-ը եղել է բացասական, ապա գործ ունենք իդիոպաթիկ բազմաօջախային Կաստլեմանի հիվանդության հետ[14]:

Ի տարբերություն հիպլին-անոթային ենթատեսակի, որի դեպքում կլինիկորեն դիտվում է ուռուցքային զանգվածով հարևան օրգանների ճնշում, պլազմատիկ հյուսվածաախտաբանական ենթատեսակի ԵԿՀ ունեցող պացիենտների մոտ հազվադեպ, սակայն կարող են դիտվել համակարգային նշաններ, ինչպես իդիոպաթիկ ԲԿՀ-ի ժամանակ: Այդպիսի նշաններ են՝

- կոնստիտուցիոնալ նշաններ (տենդ $>38^{\circ}\text{C}$, քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն, հոգնածություն),
- սպլենոմեգալիա և կամ հեպատոմեգալիա,
- սացիտ, պերիֆերիկ այտուցներ, պլերայում հեղուկի կուտակում,
- մաշկային փոփոխություններ,
- ինտերստիցիալ լիմֆոցիտար պնևմոնիտ[6]:

Ախտորոշում

ԵԿՀ-ն ախտորոշվում է լիմֆոմայի կլինիկական կասկածով կատարված բիոպսիայից հետո: Հյուսվածաախտաբանական առանձնահատկությունների հայտնաբերումից հետո կարևոր են մանրակրկիտ հետազոտությունները՝ հյուսվածաբանորեն համընկնող (overlap) վիճակները հայտնաբերելու նպատակով: Այդպիսի վիճակներ են՝

- ինֆեկցիոն հիվանդությունները (HIV-ասոցացված ադենոպաթիա, EBV, սիֆիլիս, բորբոքային պսևդոտուոցք),
- նեոպլազիաները (Հոջկինի լիմֆոմա, ոչհոջկինյան լիմֆոմա (ֆոլիկուլյար, մարգինալ զոնա, թիկնոցաբջջային, լիմֆոպլազմոցիտար), ֆոլիկուլյար դենդրիտային բջջի սարկոմա, պլազմացիտոմա),
- աուտոիմուն հիվանդությունները (համակարգային կարմիր գայլախտ, ռևմատոիդ արթրիտ, Felty's syndrom, աուտոիմուն լիմֆոպրոլիֆերատիվ սինդրոմ),
- այլ (ֆոլիկուլյար հիպերպլազիա, HHV8- ասոցացված բազմաօջախային Կասսլեմանի հիվանդություն կամ իդիոպաթիկ ԲԿՀ), [6,9]:

Գործիքային հետազոտություններից անհրաժեշտ է իրականացնել համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ) կամ պոզիտրոն էմիսիոն շերտագրություն (ՊԷՇ/ՀՇ) հետազոտությունները: Օրգանիզմի ցանկացած ավշային հանգույց կարող է ախտահարվել Կասսլեմանի հիվանդության ժամանակ, ուստի հարկավոր է հետազոտությունը կատարել պարանոցի, կրծքավանդակի, որովայնի և կոնքի խոռոչի ներգրավմամբ, որպեսզի տարբերակվի ԵԿՀ-ն ԲԿՀ-ից: ԵԿՀ-ին առավել բնորոշ է ավշահանգույցի մեծ չափը, համեմատած ԲԿՀ-ի հետ[9,12]:

ՊԷՇ/ՀՇ հետազոտությունը տեղեկատվություն է տալիս ավշային հանգույցի մետաբոլիկ ակտիվության մասին, անգամ եթե այն մեծացած չէ: ԵԿՀ-ի դեպքում ստանդարտացված կլանման արժեքը՝ standardized uptake value (SUV), ավելի ցածր է լիմֆոմաների համեմատ: SUVmax-ի արժեքը 3-8 է Կասսլեմանի հիվանդության տարատեսակների ժամանակ, այնինչ լիմֆոմաների դեպքում՝ ավելի բարձր[8, 20]:

Խորհուրդ տրվող լաբորատոր հետազոտություններն են՝

- արյան ընդհանուր քննություն (սակավարյունությունը գնահատելու համար),
- C- ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակ,
- էրիթրոցիտների նստեցման արագություն,
- սպիտակուցների քանակի որոշում (հիպոալբումինեմիան և հիպերգամագլոբուլինեմիան հայտնաբերելու համար),
- HIV սերոլոգիա (սովորաբար բացասական է), HHV-8 ՊՇՌ,
- ANA, ռևմատոիդ գործոնի որոշում:

Շատ կարևոր է իմունահիստոքիմիական հետազոտությամբ բացառել HHV-8-ը (LANA 1 մարկեր), լիմֆոմաները, պլազմոցիտոման, EBV-ը (EBER- Epstein-Barr virus-encoded small RNAs), [2,9]:

Բուժում

Ներկայումս ԵԿՀ-ի համար չեն իրականացվել ռանդոմիզացած ստուգիչ հետազոտություններ հազվադեպության պատճառով, ուստի չկան 1-ին մակարդակի ապացույցներ բուժման վերաբերյալ: Փոխարենը, հիմնվելով գրականության վերլուծությունների, կլինիկական դեպքերի տվյալների վրա, մշակվել է բուժման մոտեցում, որի ապացուցողական հիմքը 2A, 2B, 3-րդ մակարդակում է [9, 19]:

ԵԿՀ ունեցող 278 պացիենտների տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ վիրահատությունից հետո նշված խմբի պացիենտների ապրելիությունը կազմել է 90% [15]:

Ներկայումս վիրահատությունը համարվում է ոսկե ստանդարտ ԵԿՀ-ի համար: Սակայն հարկավոր է հաշվի առնել, որ կախված նրանից ախտահարված ավշահանգույցները վիրահատելի են, թե՞ ոչ, բուժման մոտեցումը փոխվում է: Մյուս կողմից վիրահատելի ավշահանգույցների մեծ չափերը նույնպես խնդրահարույց են, քանի որ առատ արյունամատակարարման պատճառով առաջանում են ներվիրահատական արյունահոսություններ: Այս նպատակով առաջարկվում է իրականացնել նախավիրահատական էմբոլիզացիա՝ վիրահատությունն անվտանգ դարձնելու նպատակով [9]:

Ոչ վիրահատելի ԵԿՀ-ի դեպքում բուժման մոտեցումներն են՝

1. հսկողություն - ասիմպտոմ և այն սիմպտոմատիկ հիվանդների դեպքում, ովքեր, ստանալով ռիտուքսիմաբ/ստերոիդներ կամ հակա-IL6 մոնոկլոնալ հակամարմիններ, դարձել են ասիմպտոմ,
2. ռիտուքսիմաբ/ստերոիդներ - հարևան օրգանների վրա ճնշման և արտահայտված սիմպտոմների դեպքում,
3. հակա-IL-6 մոնոկլոնալ հակամարմիններով թերապիա (սիլտուքսիմաբ, տոցիլիզումաբ) - բորբոքային նշանների դեպքում (քաշի կորուստ, գիշերային քրտնարտադրություն, տենդ, ախորժակի վատացում),
4. վիրահատություն - դեղորայքային բուժումից հետո, երբ ավշահանգույցները դառնում են վիրահատելի,
5. ճառագայթային բուժում - խորհուրդ է տրվում այն պացիենտներին, ովքեր դեղորայքային բուժումից հետո ունեն սիմպտոմներ, իսկ ավշահանգույցները շարունակում են մնալ ոչ վիրահատելի [1,9,13]:

Պացիենտների վիճակը պետք է գնահատվի բուժումն ավարտելուց հետո: Հարկավոր է սահմանել 1-3 ամիս հսկողություն՝ գնահատելու համար բուժման նկատմամբ պատասխանը, ռեցիդիվներն ու

բարդությունները: Դա կատարվում է՝ հիմնվելով գանգատների, ֆիզիկալ զննման, լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունների վրա:

Ամբողջական հեռացումից հետո տարվա մեջ անհրաժեշտ է իրականացնել լաբորատոր և գործիքային (ՀՇ) հետազոտություններ: Ամենամյա գործիքային հետազոտությունը դադարեցվում է 5 տարի հետո, եթե պացիենտի մոտ որևէ փոփոխություն չի նկատվել [9]:

Ընդունված է 05.04.22

Современные подходы к диагностике и лечению уницентрической болезни Кастлемана

**Յ. Ա. Минасян, М. Т. Петросян, Л. С. Акопян, Г. Н. Тамамян,
С. О. Данелян, Л. Р. Саргсян**

Болезнь Кастлемана – редкое лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусами HHV-8 и ВИЧ. В настоящее время существуют два типа болезни Кастлемана в зависимости от распространенности пораженных лимфатических узлов: уницентрический и мультицентрический. Уницентрический тип включает поражение одной или нескольких групп лимфоузлов. Диагноз ставится при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленного лимфатического узла. Кроме того, важно отличать уницентрический тип от мультицентрического, для которого ПЭТ/КТ-скрининг является отличным методом. Подход к лечению уницентрической болезни Кастлемана заключается в хирургическом удалении всех пораженных лимфатических узлов, а в неоперабельных и бессимптомных случаях назначают лечение. В симптоматических случаях следует рассмотреть возможность иммуносупрессивной терапии (ритуксимаб, стероиды, анти-IL6 антитела) с последующим хирургическим вмешательством или радиотерапией.

Modern Approaches to Diagnosis and Management of Unicentric Castleman Disease

**E. A. Minasyan, M. T. Petrosyan, L. S. Hakobyan, G. N. Tamamyan,
S. H. Danelyan, L. R. Sargsyan**

Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder associated with HHV-8 and HIV viruses. Currently, there are two types of Castleman disease based on the prevalence of affected lymph nodes: Unicentric Castleman disease and Multicentric Castleman disease. Unicentric Castleman disease involves a lesion of one lymph node or lymph nodes in the same group. The diagnosis is made by histological and immunohistochemical examination of the removed lymph node. Furthermore, it is essential to distinguish Unicentric Castleman disease from Multicentric Castleman disease, for which PET/CT screening is an excellent method. The treatment approach of Unicentric Castleman disease is the surgical excision of all affected lymph nodes, and in

non-resectable and asymptomatic cases, control is prescribed. In symptomatic cases, immunosuppressive therapy (rituximab, steroids, anti-IL6 antibodies) should be considered, followed by surgery or radiotherapy.

Գրականություն

1. *Angela Dispenzieri, David C. Fajgenbaum.* Overview of Castleman disease
2. *Antonino Carbone, Margaret Borok, Blossom Damania et al.* Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 25;7(1):84.
3. *Badi Rawashdeh, Mark Meyer, Dong Yimin et al.* Unicentric Castleman's disease presenting as a pulmonary mass: a diagnostic dilemma. *Am J Case Rep.*, 2015, 30;16:259-61.
4. *Blood*, 2020, 16;135(16):1353-1364.
5. *Danielle M P Cronin, Roger A. Warnke.* Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol.*, 2009, 16(4):236-46.
6. *David C. Fajgenbaum, MD, MBA, MSc, Arnold S. Freedman, MD, Rebecca F. Connor, MD.* Unicentric Castleman disease. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/unicentric-castleman-disease?search=Castleman's disease](https://www.uptodate.com/contents/unicentric-castleman-disease?search=Castleman's+disease).
7. *David C. Fajgenbaum, Thomas S. Uldrick, Adam Bag et al.* International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 2017, 129(12):1646-165.
8. *Dongwan Kang, Joonsik Lee, Hwa Lee, and Sehyun Baek.* Unicentric Castleman's disease in the orbit: A case report. *Indian J Ophthalmol.*, 2015, 63(6): 555–557.
9. *Eric Oksenhendler, David Boutboul, David Fajgenbaum, Adrien Mirouse, Claire Fieschi, Marion Malphettes, Laetitia Vercellino, Véronique Meignin, Laurence Gérard, Lionel Galicier.* The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*, 2018, 180(2):206-216.
10. *Frits van Rhee, Eric Oksenhendler, Gordan Srkalovic et al.* International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv.*, 2020, 4(23): 6039–6050.
11. *Hee-Jeong Lee, Ho-Jong Jeon, Sang-Gon Park, and Chi-Young Park* Castleman's disease of the spleen. 2015, 7; 21(5): 1675–1679.
12. *Ibrahim Saeed-Abdul-Rahman, Ali M. Al-Amri.* Castleman disease. *Korean J Hematol.*, 2012, 47(3): 163–177. 25.
13. *Jacob D. Soumerai, Aliyah R. Sohani, Jeremy S. Abramson.* Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*, 2014, 21(4):266-78.
14. *Kah-Lok Chan, Stephen Lade, H. Miles Prince, Simon J. Harrison.* Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med*, 2016, 7: 145–158.
15. *Li Yu, Meifeng Tu, Jorge Cortes, Zijun Y Xu-Monette et al.* Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*, 2017, 23;129(12):1658-1668.
16. *Nadia Talat, Ajay P. Belgaumkar, Klaus-Martin Schulte.* Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*, 2012, 255(4):677-84.
17. *Nadia Talat, Klaus-Martin Schulte.* Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*, 2011, 16(9):1316-24.
18. National Organization for Rare Disorders. Castleman disease Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/castleman-disease/>.
19. *Nikhil Munshi, Maneesha Mehra, Helgi van de Velde, Avinash Desai, Ravi Potluri, Jessica Vermeulen.* Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease, 2015, 56(5):1252-60. doi: 10.3109/10428194.2014.953145.

20. *Patricia B. Burns, MPH, Rod J. Rohrich, MD, Kevin C. Chung, MD, MS3*, The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine, *Plast Reconstr Surg.*, 2011, 128(1): 305–310.
21. *Raymond S M Wong*. Unicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1):65-73.
22. *Warqaa Akram, John Degliomini, Marc K. Wallack, Shan Huang, Enyioma Okechukwu, Tam Eric*. Unicentric Castleman's Disease Masquerading as a Carcinoid Tumor of the Small Intestine. *Am Surg.*, 2016, 82(9):e287-9.