

MALADIE DE CASTLEMAN MULTICENTRIQUE A PROPOS D'UN CAS

I. ZEGLAOUI, M. BELCADHI, I. RIAHI, M. BELLAKHDER, R. MANI, M. BEN ALI,
M. ABDELKÉFI, B. SRIHA*, A. KHLIF**, K. BOUZOUITA.

SERVICE D'ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE
*SERVICE DE CYTOLOGIE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.
**SERVICE D'HÉMATOLOGIE.
CHU FARHAT HACHED. SOUSSE. TUNISIE

RESUME

La maladie de Castleman est une affection rare, d'étiologie inconnue, caractérisée sur le plan histologique par une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire. Elle se présente sous deux formes différentes, localisée et multicentrique. Nous rapportons une observation de maladie de Castleman chez un homme de 69 ans qui avait consulté pour des adénopathies cervicales chroniques. Il s'agissait d'une forme multicentrique d'évolution rapidement fatale malgré un traitement agressif associant corticothérapie et chimiothérapie.

Mots clés : Hyperplasie lymphoïde angio-folliculaire, adénopathie cervicale, maladie de Castleman, lymphome.

SUMMARY

Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disorder. It is an heterogeneous disease that can either be localized or multicentric. We report a case of Castleman's disease in a 69-year man who presented with chronic cervical lymph nodes; it was multicentric and the patient died after combined treatment (corticosteroids associated to chemotherapy).

Key words : Angiofollicular lymphoid hyperplasia, cervical tumefaction, Castleman's disease, lymphoma

INTRODUCTION

L'hyperplasie angiofolliculaire ou maladie de Castleman (MC) a été individualisée par Castleman en 1956 (1,2). Il s'agit d'une lymphoprolifération atypique bénigne considérée toutefois comme un état prélymphomateux. D'étiologie inconnue (3), elle se présente sous deux formes, localisée et multicentrique, qui diffèrent dans leur présentation clinique et leur évolution (1,3). Dans ce travail et à partir d'une observation d'un patient porteur d'une MC systémique, nous nous proposons de rappeler la pathogénie de cette affection rare ainsi que les caractéristiques cliniques, histopathologiques, les modalités thérapeutiques, les aspects évolutifs et le pronostic de la forme multicentrique.

OBSERVATION

Homme âgé de 69 ans sans antécédents pathologiques notables, hospitalisé en novembre 1999 pour exploration de polyadénopathies cervicales et axillaires associées à un amaigrissement, une asthénie, une fièvre, des sueurs nocturnes et un hoquet évoluant depuis un mois.

L'examen trouvait un patient apyrétique, ayant un état général altéré (ECOG = 2) avec présence d'adénopathies cervicales et axillaires de 2 à 3 cm de diamètre, mobiles, fermes et indolores, une splénomégalie atteignant la fosse iliaque gauche et un purpura vasculaire au niveau des régions déclives. L'examen ORL était sans particularités notamment le cavum qui était libre. Le bilan biologique montrait une anémie normochrome normocytaire

arégénérative à 9,2 g/100 ml, une vitesse de sédimentation accélérée à 130 mn à la 1^{ère} H, une hypergamma-globulinémie polyclonale à 26,1 g/l ainsi qu'une insuffisance rénale (urée = 14,7 mmol/l, créatinine = 300 micromol/l). La fonction hépatique, le bilan d'hémostase et le taux de LDH étaient normaux et la sérologie HIV était négative. Une biopsie ganglionnaire a conclu à une MC dans sa forme plasmocytaire. Le scanner thoraco-abdominal avait mis en évidence la présence d'adénopathies rétropéritonéales et iliaques bilatérales de petite taille associées à une splénomégalie et une lame d'ascite, avec par ailleurs absence d'adénopathies médiastinales hilaires. Un bilan demandé à la recherche d'une maladie systémique associée avait montré la présence d'anticorps antinucléaires positifs de type moucheté à un titre de 1/100 et la présence d'une cryoglobulinémie positive. Le diagnostic étant celui d'une MC dans sa forme multicentrique, le malade a été traité par 3 cures COP (Cyclophosphamide-Endoxan-Vincristine), à raison d'une cure par mois. L'évolution a été marquée par la régression complète des adénopathies cervicales et l'aggravation de l'atteinte rénale. Le patient est décédé 3 mois après la fin du traitement dans un tableau d'insuffisance rénale oligoanurique.

DISCUSSION

La maladie de Castleman ou hyperplasie angiofolliculaire est une tumeur du tissu lymphoïde décrite pour la première fois en 1956 comme une pseudo-tumeur médiasti-



nale bénigne (1,2). Elle se développe le plus souvent au sein d'une structure ganglionnaire, plus rarement dans le tissu conjonctif. Elle est relativement rare puisqu'on dénombre environ 400 observations dans la littérature (3, 4).

Le diagnostic est anatomopathologique et il en existe deux formes; la forme vasculohyaline, forme la plus fréquente (85 %), est caractérisée par la présence de follicules lymphoïdes anormaux, une hypervascularisation de la zone interfolliculaire, un centre germinatif de petite taille et une hyalinisation des vaisseaux. La forme plasmocytaire, moins fréquente (15 %), est représentée par des follicules de grande taille avec une hyperplasie des centres germinatifs, une absence quasi-complète de hyalinisation et une accumulation massive de plasmocytes dans la zone interfolliculaire (1,3). On décrit également une forme mixte, retrouvée occasionnellement, car la séparation entre les deux formes précédentes n'est pas toujours aisée (3,5).

La cause du syndrome reste incertaine. Une théorie dysembryologique avait été suggérée. Cependant la théorie métaplasique ou immunitaire qui explique la maladie par une hyperplasie lymphoïde réactionnelle à des stimuli divers (traumatisme, inflammation) paraît être la plus vraisemblable dans les formes à localisations cervicofaciales (4). Des hypothèses ont été émises impliquant l'existence d'une immunodépression préalable avec le rôle surajouté de virus, en particulier le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), l'EBV (virus d'Epstein-Barr) ou potentiellement le KSHV ou HHV-8 (Kaposi Sarcoma Associated Herpes Virus ou Human Herpes Virus 8) (6). Ce dernier a été isolé approximativement dans la moitié des cas des malades porteurs de MC multicentrique - HIV négatifs dans les pays occidentaux. Un dérèglement de la production d'IL-6 entraînant une lymphoprolifération B non régulée par un système défaillant est actuellement avancé (7).

Aussi bien sur le plan clinique qu'évolutif, la MC se présente sous deux formes, localisée, forme la plus fréquente (90% des cas) et multicentrique. Celle-ci a été décrite pour la première fois par Gaba et al en 1978 (in 1). Sur le plan histologique, l'hyperplasie folliculaire est le signe prédominant avec essentiellement des petits lymphocytes B polyclonaux ayant un phénotype de lymphocyte du manteau CD5 (+) (2). Des anomalies cytogénétiques chromosomiques clonales ont été retrouvées dans les ganglions atteints (8). Nakamura et al ont décrit une translocation t (7.14) (p22; q22), laquelle concernait le gène de l'interleukine 6 (IL-6) (8).

L'image histologique de la MC n'est aucunement pathognomonique de cette pathologie et peut se rencontrer dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjogren primitif, la sclérodermie ou le lupus, au cours des déficits immunitaires congénitaux ou acquis, dans le sarcome de Kaposi,

dans les adénopathies contiguës à des pathologies malignes notamment les lymphomes ou encore dans des pathologies infectieuses (VIH) (2,3,9). Le diagnostic différentiel peut également se poser avec le POEMS syndrome (2). Peterson et Frizzera ont proposé quatre critères permettant d'établir le diagnostic de MC multicentrique : une histopathologie évocatrice, le plus souvent de type plasmocytaire, une polyadénopathie périphérique dominant le tableau clinique, une atteinte multiviscérale et l'exclusion d'une autre étiologie (9).

L'âge moyen des patients présentant une MC multicentrique est plus élevé que ceux présentant une forme localisée, avec une prédominance dans la sixième décennie (9). Il existe une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,4. Les signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, anorexie) sont retrouvés dans 95% des cas. Les adénopathies sont présentes dans 100 % des cas : les adénopathies périphériques sont constantes et multiples, contrairement aux adénopathies profondes abdominales (53%) et médiastinales (47%). La splénomégalie, retrouvée chez notre malade, a été décrite dans 68% des cas et l'hépatomégalie dans 53% des cas. Les œdèmes et les épanchements pleuraux, péricardiques et l'ascite sont retrouvés dans la moitié des cas. L'atteinte cutanée très polymorphe, est présente dans 55% des cas (3). Notre patient présentait un purpura vasculaire. Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle avec infiltration par des lymphocytes et des plasmocytes ont été décrits. Les diarrhées et les nausées sont relativement fréquentes. Des neuropathies sensitivomotrices ont été rapportées ainsi que des manifestations centrales à type de coma, d'aphasie, de dysarthrie ou d'épilepsie (3). L'atteinte rhumatologique se manifeste par des arthralgies, des épanchements articulaires et des myalgies. L'atteinte rénale, retrouvée chez notre malade, est variée avec protéinurie, hématurie, syndrome néphrotique ou insuffisance rénale (3).

L'association avec des maladies systémiques est décrite notamment avec la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjogren primitif ou les connectivites mixtes (3). Les anomalies biologiques sont variées mais dominées par un syndrome inflammatoire habituel, lié à la stimulation par l'IL-6 de la synthèse hépatocytaire des protéines de l'inflammation (3): vitesse de sédimentation accélérée, hypoalbuminémie, élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. L'hypergammaglobulinémie polyclonale, portant sur les IgG et les IgA, est retrouvée dans 85 % des cas (9). Un nombre important d'auto-anticorps est retrouvé, dont des anticorps antinucléaires, un test de Coombs érythrocytaire direct, un facteur rhumatoïde, une cryoglobuline, des inhibiteurs des facteurs VII et VIII (10). Le bilan fait pour notre malade avait d'ailleurs isolé des anticorps antinucléaires positifs de type moucheté à un titre de 1/100 et la présence d'une cryoglobulinémie positive.



Les troubles de la numération-formule sanguine (9) comportent une anémie (89% des cas), une leucopénie (21% des cas) ou une hyperleucocytose ainsi qu'une thrombopénie (61% des cas). Une thrombocytose est rapportée, en particulier chez les patients atteints de POEMS syndrome. L'examen de la moelle osseuse peut mettre en évidence une infiltration plasmocytaire variable allant de 5 à 20%, voire plus (9).

Quatre tableaux évolutifs ont été schématisés par Weisenburger et al (10); la forme agressive et rapidement fatale qui représente 24 % des cas, comme c'était le cas de notre malade qui est décédé dans un tableau d'insuffisance rénale; la forme chronique, stable, peu symptomatique, évoluant d'un seul tenant sur un grand nombre d'années, 16% des cas; la forme évoluant par poussées et rémissions, 40% des cas et l'association à une pathologie maligne, 20 % des cas.

Le pronostic de la MC multicentrique tous tableaux évolutifs confondus reste sombre, avec une médiane de survie de 30 mois (9); 26% des patients décèdent dans la première année suivant le diagnostic et 13% sont vivants à 10 ans et plus. A noter que l'évolution est particulièrement agressive chez les patients HIV (+) (11). Le décès est lié à une complication infectieuse dans 70% des cas ou à un cancer dans 30% des cas avec, par ordre de fréquence décroissante, le sarcome de Kaposi (9, 11), les lymphomes non hodgkiniens, le myélome, la maladie de Hodgkin, et rarement les carcinomes. En effet le risque de transformation maligne n'est pas exclu et quelques cas, dont deux observations de Laurens et al ont été rapportés dans la littérature (in 4). En 1985, Weisenburger, à propos de 16 cas de MC multicentrique, avait rapporté 4 cas de lymphomes (10). Dans deux cas, la transformation lymphomateuse était apparue 9 et 45 mois après le diagnostic de MC tandis que les deux autres patients avaient présenté un lymphome gastrique associé.

Il existe peu de données sur le traitement de la forme multicentrique de la MC du fait de sa rareté, de la possibilité de rémission spontanée, de la variabilité d'évolution et de la difficulté d'apprécier rétrospectivement la réponse au traitement.

Certains préconisent une corticothérapie, d'autres une radiothérapie et/ou une chimiothérapie alors que d'autres recommandent une simple surveillance. Vu le risque évolutif, il paraît plus logique de traiter énergiquement ces formes potentiellement graves. La corticothérapie générale utilisant la prednisone à la dose de 1 à 2 mg/kg/j doit être maintenue pendant plusieurs mois et peut donner une régression des signes fonctionnels et une amélioration des paramètres biologiques. Les immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et le cyclophosphamide, ont permis d'obtenir une rémission complète en association à la prednisone, chez quelques patients (3). La chimiothérapie, utilisant un agent alkylant seul (chloramino-phène, cyclophosphamide) ou associé aux

Vincaalkaloides (CVP, COP, CHOP) est indiquée dans les cas corticorésistants ou en cas de non-réponse aux corticoïdes. L'interféron alpha a été testé dans une forme multicentrique plasmocytaire avec obtention d'une réponse complète, mais une récurrence est survenue 11 mois après l'arrêt du traitement (12). La radiothérapie, utilisée à faible dose (12 Gy) à titre " anti-inflammatoire " (13), a permis une réponse complète dans un cas. Les analogues puriniques peuvent constituer une alternative thérapeutique. Les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées avec succès par Crump et al, le patient traité était en rémission complète avec un recul de 13 mois (14). Les anticorps monoclonaux anti-IL-6 ont été utilisés chez un patient avec un effet uniquement suspensif (15) et pourraient constituer une perspective thérapeutique prometteuse.

CONCLUSION

La MC est une affection rare dont la pathogénie, encore inconnue, semble être secondaire à une hypersécrétion d'Interleukine-6; on rapporte aussi une étiopathogénie virale (HHV-8). La forme systémique est caractérisée par la dissociation entre une histologie relativement homogène et une présentation clinique hétérogène et riche. Les manifestations systémiques sont toujours présentes et les adénopathies superficielles sont constantes et multiples. L'association à un sarcome de Kaposi ou à un lymphome doit être recherchée de façon systématique. Il n'existe pas de consensus thérapeutique et bien qu'il s'agisse d'une hyperplasie lymphoïde bénigne, son pronostic est réservé et le décès peut survenir même en l'absence de toute transformation maligne; ceci justifie d'ailleurs une thérapeutique intensive par de fortes doses de corticoïdes ou des immunosuppresseurs dès que la maladie présente une évolutivité rapide.



REFERENCES

- 1- Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: A rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Intern Med* 2007; 18(2): 87-9.
- 2- Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M, Itoh H, Miyawaki S, Masawa N. Idiopathic multicentric Castleman's disease. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Res Pract* 2005; 201(4): 325-32.
- 3- Larroche C, Cacoub P, Godeau P. La maladie de Castleman. *Rev Med Interne* 1996; 17(12): 1003-13.
- 4- El Messaoudi A, El Edghiri H, Lazrak A, Jazouli N, Kzadri M. La maladie de Castleman. A propos de deux localisations cervicales. *Revue Laryngol Otol Rhinol* 1993 ; 114(3):189-91.
- 5- Piguat C, Petit B, Longis B, Paseaud E, De Lumley L. *Arch Pediatr*. 2004 ; 11(10): 1252-4.
- 6- 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): 1276-80.
- 7- Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 2001.
- 8- Nakamura H, Nakaseko C, Ishii A et al. Chromosomal abnormalities in Castleman's disease with high levels of serum interleukin-6 [Abstract]. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34(2): 212-7.
- 9- Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's diseases. *Semin Oncol* 1993; 20(6): 636-47.
- 10- Weisenburger DD, Natwhani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16(2): 162-72.
- 11- Hillier JC, Shaw P, Miller RF et al. Imaging features of multicentric Castleman's disease in HIV infection. *Clin Radiol* 2004; 59: 596-601.
- 12- Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G, Bai M. Is interferon α an active agent in Castleman's disease? *Ann Oncol* 1992; 3(1): 85-6.
- 13- Marti S, Pahissa A, Guardia J, Moragas A, Bacardi R. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Favourable response to radiotherapy. *Cancer* 1983; 51(5) :808-10.
- 14- Crump JA, Beard MEJ, Angus HB, Fraser R, Hart DN, Nicholls MG. Acute Adrenal insufficiency, a new presentation of castleman's disease. *J Inter Med* 1995; 238(1); 81-4.
- 15- Beck JT, Hsu S M, Wijdenes J et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl Med* 1994; 330: 602-5.