

## REUMATOLOGIA

# Pacjent z ultrarzadką chorobą w praktyce klinicznej reumatologa

Niektóre choroby rzadkie są dobrze znane, o innych mało kto słyszał. Do tej drugiej kategorii należy choroba Castlemana. Sprawia ona wiele problemów diagnostycznych, a jej rozpoznanie może być poprzedzone wielomiesięczną terapią z powodu innych schorzeń. Tak było w przypadku opisanej pacjentki, leczonej początkowo z powodu choroby Stilla. O problemach z jej diagnostyką i o konieczności rewizji rozpoznania opowiedział lek. Piotr Kuzmiersz z Kliniki Reumatologii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w trakcie konferencji *Kontrowersje i Postępy w Reumatologii*.

Choroba Castlemana jest mało medialna. Mówi się o niej i pisze niewiele, gdyż należy do chorób ultrarzadkich – w Polsce choruje na nią zaledwie kilkadziesiąt osób. Po raz pierwszy opisał ją w 1954 r. amerykański patolog Benjamin Castleman. Jej istotą jest nienowotworowy rozrost limfocytów w węzłach chłonnych. Wyróżniana jest postać jedno- i wieloogniskowa w zależności od tego, gdzie dochodzi do rozrostu. Ze względu na obraz histopatologiczny choroby wyróżniane są jej różne typy: postać naczyniowo-szklista, zlokalizowana w śródpiersiu, postać plazmatyczno-komórkowa, a także wariant plazmoblastyczny i postać mieszana. W jej patogeniezu dużą rolę odgrywa interleukina 6 – zmienione węzły chłonne nasilają jej produkcję. Interleukina uczestniczy w proliferacji i dojrzewaniu limfocytów B w kierunku plazmacytów produkujących immunoglobuliny i odpowiada za objawy ogólnoustrojowe, odczuwane przez pacjenta w wieloogniskowej postaci choroby Castlemana. W jej etiologii można wyróżnić typ związany z wirusem HIV/HHV-8, kiedy nadekspresja interleukiny 6 ma związek z proliferacją wirusa, oraz postać idiopatyczną, w której przyczyna nadprodukcji interleukiny 6 jest nieznana.

## Objawy zależne od postaci

U osób młodszych najczęściej występuje postać jednoogniskowa, a jej objawem jest guz wynikający z powiększenia się jednego węzła chłonnego lub jednej grupy węzłów. Guz ten może być zlokalizowany w śródpiersiu, okolicach szyi, jamie brzusznej lub w dołach pachowych. Długo może nie powodować dyskomfortu, ale jeśli jest duży i znajduje się w śródpiersiu, pacjent może odczuwać duszność i ból w klatce piersiowej. W postaci wieloogniskowej, która najczęściej występuje u osób starszych, choroba ma bardziej agresywny przebieg, z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych i objawami towarzyszącymi, takimi jak po-

większona wątroba i śledziona, gorączka, nocne poty, brak apetytu i osłabienie, utrata wagi. U takich chorych może dojść do zaburzeń odporności.

## Problemy diagnostyczne

Objawy choroby Castlemana mogą sugerować nowotwór, a ponieważ jest to choroba ultraradka, jej rozpoznanie jest ogromnym wyzwaniem dla lekarzy i histopatologów. Kryteria rozpoznania idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana opracowano w 2017 r. Zgodnie z nimi można ją rozpoznać wówczas, kiedy pacjent spełnia dwa kryteria większe, tzn. węzły chłonne są powiększone w co najmniej dwóch okolicach powyżej 1 cm, a zmiany typowe dla choroby potwierdza badanie histopatologiczne węzła. Dodatkowo istnieją kryteria mniejsze, kliniczne, w tym gorączka, nocne poty, podwyższone stężenie CRP, podwyższone OB, powiększona śledziona, niedokrwistość.

## Choroba Stilla z prawidłowym stężeniem ferrytyny – czy potrzebne jest pogłębienie diagnostyki różnicowej?

O przypadku pacjentki, u której konieczna była rewizja diagnozy po 3 latach leczenia rozpoznanej wcześniej choroby Stilla, opowiedział lek. Piotr Kuzmiersz z Kliniki Reumatologii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

– Chorobę Stilla rozpoznano u 25-letniej kobiety w 2017 r. Pacjentka od 2015 r. zgłaszała objawy w postaci nawracających gorączek, limfadenopatii szyjnej, bólu stawów kolanowych, skokowych, stawów rąk, sygnalizowała również bóle mięśni i zmiany rumieniowe skóry w okolicy stawów. Była wnikliwie diagnozowana, początkowo w ośrodkach onkologicznych. Przeprowadzono szereg badań obrazowych: CT, PET/CT, wielokrotne biopsje węzłów chłonnych oraz biopsję szpiku. Po wykluczeniu określonych zespołów autozapalnych, chorób reumatologicznych



Piotr Kuzmiersz: Gdy już nakierowaliśmy się na konkretną diagnostykę,

okazało się, że ten niespecyficzny węzeł miał cechy spełniające wszystkie kryteria rozpoznania choroby Castlemana

i przede wszystkim potencjalnej limfoproliferacji i chorób nowotworowych postanowiono skierować chorą na oddział reumatologii. Tam postawiliśmy diagnozę choroby Stilla. Początkowo kobieta była leczona steroidami z dobrym efektem, natomiast po przejściu na metotreksat i cyklosporyny nie było poprawy. Dopiero terapia tocilizumabem od marca 2018 r. przyniosła efekt i w zasadzie była skuteczna do początku 2021 r., gdy pacjentka została przyjęta do kliniki z nawrotem gorączki i progresją limfadenopatii – relacjonował.

## Zaostrzenie choroby czy jej powikłanie?

– Pierwszą naszą myślą było pytanie, czy doszło do zaostrzenia choroby Stilla w trakcie terapii tocilizumabem. Pacjentka miała gorączkę, narzekała na ból stawów, w badaniu krwi dominowały neutrofile, ogólna liczba leukocytów nie była bardzo wysoka, doszło do progresji limfadenopatii szyjnej i śródpiersia, śledziona i wątroba były powiększone. Nasze wątpliwości budziło natomiast niskie stężenie ferrytyny przy wysokich markerach stanu zapalnego: stężeniu CRP i interleukiny 6, szczególnie wysokim surowiczym amyloidzie A i wysokim OB. Wyniki ALAT, ASPAT i LDH były w zasadzie prawidłowe. Nie

stwierdzono zmian skórnych – były zmiany rumieniowe, ale nietypowe. Nie występował też ból gardła. Nie był to typowy obraz zaostrzenia choroby Stilla – opisywał Piotr Kuzmiersz.

Kolejnym ważnym elementem diagnostyki było wykluczenie ewentualnych powikłań infekcyjnych, ponieważ terapia biologiczna trwała kilka lat.

– Przeprowadzono szeroko zakrojoną diagnostykę w kierunku powikłań: wielokrotne posiewy krwi i moczu, konsultacje ginekologiczne, stomatologiczne, laryngologiczne. Nie stwierdzono ognisk zapalnych w jamie ustnej ani w zatokach, nie było cech istotnych klinicznie infekcji dróg rodnych. Wyniki badań serologicznych oraz molekularnych w kierunku infekcji wirusowych, takich jak HAV, HBV, HIV, CMV, EBV, a także parazytologicznych i chorób przenoszonych drogą płciową były ujemne – mówił lekarz. – W badaniach obrazowych – USG jamy brzusznej, CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy – poza niepokojącą limfadenopatią nie wykryto zmian o charakterze ropni. Jeśli chodzi o węzły chłonne, istotnie powiększony był duży węzeł nadobojczykowy oraz węzły w śródpiersiu w okolicach okołokręgosłupowych, odnotowano również pewne subtelne zmiany śródmiąższowe w płucach – dodał.

## Rewizja rozpoznania

– Zadaliśmy sobie pytanie, czy na pewno mamy rację i pacjentka choruje na chorobę Stilla. Dlaczego po 3 latach skutecznej terapii tocilizumabem znów występują objawy choroby? Dlaczego w badaniach laboratoryjnych obserwujemy niskie stężenie ferrytyny we krwi i tak wysokie stężenie amyloidu? Skąd ta progresja limfadenopatii? To objaw, który budzi niepokój, szczególnie onkologiczny. Czy na pewno ma związek z chorobą Stilla? W tym momencie zdecydowaliśmy, że musimy się ponownie zastanowić nad rozpoznaniem i przeprowadzić jego rewizję. Za punkt zaczepienia obraliśmy znacznie podwyższ-

Katarzyna Wysocka

# Castlemana

ny amyloid A i przygotowaliśmy listę chorób do diagnostyki różnicowej. Znalazło się na niej wiele jednostek chorobowych, w których obserwujemy wysoki surowiczy amyloid, w tym przewlekłe choroby zapalne stawów, zapalenia naczyń, przewlekłe infekcje, zapalne choroby jelit, zespoły gorączek nawrotowych, nowotwory i choroby rozrostowe. Następnie podjęliśmy się żmudnej pracy służącej wytypowaniu tych jednostek chorobowych, które mogą mieć realne znaczenie przy re wizji rozpoznania. Po wykonaniu szeregu badań ponownie wykluczaliśmy choroby zapalne stawów. Obserwowaliśmy niespecyficzne, niekorelujące z obrazem klinicznym cechy autoimmunizacji z niewielkim mianem przeciwciał autoimmunologicznym. Posiłkując się całkiem już wydajną i skuteczną diagnostyką genetyczną, przeprowadziliśmy badanie NGS, czyli ocenę wariantów genów w kierunku zespołów autozapalnych i gorączek nawrotowych. Dostyc sprawnie uzyskaliśmy wynik – nie stwierdzono żadnych wariantów patogennych. Zdecydowaliśmy się jeszcze, z uwagi na obraz limfadenopatii śródpiersia i gorączki, na diagnostykę w kierunku sarkoidozy. Pacjentka miała wykonane badania bronchoskopowe z biopsją, które nie przyniosły rozpoznania – tłumaczył lekarz.

## Ścisła współpraca z histopatologiem kluczem do sukcesu

Największy lęk i największą niepewność budziły potencjalna progresja limfoproliferacji, chłoniak lub inna choroba hematologiczna. – Postanowiliśmy ponownie pobrać węzeł chłonny. Pacjentka wielokrotnie wcześniej miała pobierane węzły chłonne, w badaniu histopatologicznym zawsze były opisywane niespecyficzne zmiany odczynowe. Zdecydowaliśmy się na nawiązanie ściślejszej współpracy z histopatologiem – i to był klucz do sukcesu w tym rozpoznaniu. Po szeroko zakrojonej diagnostyce wykluczaliśmy wiele jednostek chorobowych, które mogłyby wywoływać objawy, wybierając kilka takich, które wydały nam się jeszcze sensowne do rozważenia, szczególnie w kontekście badania histopatologicznego – mówił Piotr Kuzmierz. – Zasugerowaliśmy histopatologowi poszukiwanie cech choroby IgG4, choroby Castlemana, dosyc rzadkiej i również powodującej takie niespecyficzne dolegliwości, ewentualnie jakiejś rzadszej formy limfoproliferacji, rzadszych form chłoniakowych – dodał.

Wynik badania histopatologicznego potwierdził, że była to słuszna decyzja. – Gdy już nakierowaliśmy się na konkretną diagnostykę, okazało się, że ten niespecyficzny

”

Piotr Kuzmierz: Sięgnęliśmy do literatury i wytycznych i tak odkryliśmy lek siltuksymab, który dla nas był zupełną nowością. Pacjentka przyjmuje go od października 2021 r. z naprawdę dobrym efektem

węzeł miał cechy spełniające wszystkie kryteria rozpoznania choroby Castlemana. Były tam cechy szkliwienia odtorebkowego i śródmiąższowego, wygasające centra odczynowe. Dodatkowo barwiliśmy próbkę w kierunku HHV-8, co było potrzebne do diagnostyki różnicowej pewnych form choroby Castlemana, i nie stwierdziliśmy obecności plazmacytów IgG4 – wyjaśnił lekarz.

## Czy nasza pacjentka cierpi na chorobę Castlemana?

– Choroba Castlemana jest ultraradka. Szacuje się, że w Polsce jest kilkadziesiąt osób z tym schorzeniem. Nasza pacjentka okazała się jedną z nich. Spełniała dwa duże kryteria rozpoznania, konieczne do postawienia diagnozy, a więc histopatologiczne potwierdzenie zmian typowych dla choroby Castlemana na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego oraz powiększenie



Fot. iStockphoto

węzłów chłonnych powyżej 1 cm w osi krótkiej w dwóch okolicach. Spełniała również większość małych kryteriów – miała wysokie stężenie CRP, płyn w opłucnej, powiększoną śledzionę, nocne poty, gorączkę. Rozpoznaliśmy idiopatyczną wieloogniskową postać choroby Castlemana – podsumował Piotr Kuzmierz.

## Terapia i jej efekty

Po stwierdzeniu choroby Stilla pacjentka otrzymywała tocilizumab. Lek był skuteczny przez 3 lata, a w trakcie terapii doszło do remisji objawów. – Pacjentka przyjmowała lek do stycznia 2021 r. W oczekiwaniu na rozpoznanie stosowaliśmy jeszcze kolchicynę, ale bez efektu. Rozpoznanie ustalone w marcu 2021 r. pozwoliło nam zastosować terapię celowaną. Początkowo sięgnęliśmy po rituksymab, który w praktyce reumatologa jest chyba najłatwiej do-

stępny, bardzo znany i mamy z nim spore doświadczenie. Po dwóch dawkach nie było jednak efektu, chora dalej gorączkowała, a odpowiedź na lek nie była zadowalająca. Ponownie sięgnęliśmy więc do literatury i wytycznych. Tak odkryliśmy lek siltuksymab, który dla nas był zupełną nowością – wspominał ekspert. – To w zasadzie lek sierocy, bliźniaczy do tocilizumabu, przeciwciało monoklonalne, które blokuje interleukinę 6 trochę inaczej niż tocilizumab. Jest to zarazem jedyny lek zarejestrowany do leczenia choroby Castlemana. Pacjentka przyjmuje go od października 2021 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, otrzymuje wlewy dożylnie co 3 tygodnie z naprawdę dobrym efektem. Gorączki ustąpiły, za kilka tygodni odbędzie się radiologiczna ocena postępu choroby, na którą czekamy z niecierpliwością – zakończył Piotr Kuzmierz. ■

## Komentarz



fot. Archiwum Termedia

**Dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KAAFM**

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

W przedstawionym wykładzie doktor Piotr Kuzmierz pokazał pracę swoją oraz znakomitego zespołu prof. Mariusza Korkosza. To świetny przykład nieustającego dążenia do rozwikłania problemu klinicznego, w tym wypadku pacjentki z chorobą Castlemana, u której wcześniej rozpoznano chorobę Stilla. Choroba Stilla jest chorobą rzadką, ale choroba Castlemana – ultraradką. Weryfikacja wcześniejszej diagnozy pozwoliła ustalić właściwe rozpoznanie. Po rozpoznaniu choroby Stilla osiągnięto sukces terapeutyczny, stosując klasyczny inhibitor interleukiny 6, jednak nawrót objawów był kolejnym wyzwaniem do modyfikacji zarówno

rozpoznania, jak i leczenia, czyli weryfikacji wcześniejszych ustaleń. Chciałbym podkreślić wagę i rolę tego doskonałego przykładu nieustającej pracy całego zespołu, zaangażowania i ogromnego wysiłku w dążeniu do osiągnięcia sukcesu, jakim jest remisja w trakcie leczenia. Możemy się cieszyć, że konferencja *Kontrowersje i Postępy w Reumatologii* była miejscem prezentacji tak znakomych wykładów. Panu doktorowi Piotrowi Kuzmierzowi serdecznie dziękuję za wysiłek włożony w przygotowanie świetnego wystąpienia – na tym przykładzie możemy potwierdzić, że warto zajmować się chorobami rzadkimi. Rozwikłanie problemu choroby rzadkiej zasługuje na najwyższy szacunek i pochwałę. Na koniec drobna uwaga: warto poświęcić nieco czasu chorobom rzadkim, gdyż możemy rozpoznać tylko takie schorzenia, o których wiemy, że istnieją.