

La maladie de Castleman

Auteur : Docteur Françoise Sarrot-Reynauld¹

Date de création : novembre 1999

Mise à jour : mai 2001

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de médecine interne Pavillon Dominique Villars Unité A, CHU Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. FSarrot-Reynauld@chu-grenoble.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge, incluant les traitements](#)

[Étiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de Castleman, ou hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, est une maladie rare, dont on distingue deux formes cliniques. La forme localisée, souvent peu symptomatique, se traduit par une masse ganglionnaire isolée, qui guérit sans séquelle après exérèse chirurgicale. La forme multicentrique, à l'inverse, s'exprime souvent par des signes généraux, une polyadénopathie, une organomégalie et parfois un syndrome POEMS. Son pronostic est plus sévère et le traitement doit souvent faire appel à la chimiothérapie. L'étiologie de la maladie de Castleman est encore inconnue mais des travaux récents ont mis en évidence le rôle du virus HHV-8, en particulier dans certaines formes multicentriques.

Mots-clés

maladie de Castleman, hyperplasie ganglionnaire angiofolliculaire, hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, HHV-8, POEMS

Nom de la maladie et ses synonymes

La maladie de Castleman est aussi appelée hyperplasie ganglionnaire angiofolliculaire, hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, hyperplasie ganglionnaire géante, hamartome lymphoïde, lymphome bénin ou lymphoréticulome folliculaire.

Nom des maladies exclues

La maladie de Castleman doit être différenciée de l'hyperplasie ganglionnaire réactionnelle, et de l'hyperplasie ganglionnaire maligne, en particulier du lymphome malin, bien que ce dernier puisse lui être associé.

Critères diagnostiques / Définition

La maladie de Castleman constitue une entité clinico-pathologique. Il s'agit d'une hypertrophie ganglionnaire, caractérisée sur le plan histologique par une hyperplasie ganglionnaire angiofolliculaire.

Il existe deux formes de la maladie de Castleman, à savoir une forme localisée, où la maladie est limitée à un site ganglionnaire, et une forme multicentrique ou systémique, où plusieurs sites sont touchés.

Commentaires sur le diagnostic différentiel

Cliniquement, la maladie de Castleman se traduit souvent par des adénopathies et des signes généraux pouvant évoquer une pathologie lymphomateuse.

Histologiquement, en revanche, l'aspect observé n'est généralement pas celui d'un lymphome. En effet, la maladie de Castleman se traduit habituellement par une prolifération lymphocytaire polyclonale. Cependant, certains cas de maladie de Castleman peuvent être associés à une prolifération monoclonale lymphomateuse.

L'aspect histologique d'hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire peut également s'observer dans certaines maladies dysimmunitaires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Sjögren. Il peut aussi survenir dans les déficits immunitaires congénitaux, l'infection à VIH, le sarcome de Kaposi, les réactions aux cancers et hémopathies, les vaccinations, les maladies cutanées ou les glomérulonéphrites membraneuses.

Une analyse clinique, histologique et immunohistochimique complète est donc indispensable pour le diagnostic positif et différentiel [8].

Incidence

La maladie de Castleman est une pathologie rare, dont l'incidence exacte n'est pas connue.

La forme localisée, décrite pour la première fois par Castleman [2] en 1956, est la plus fréquente. Plus de 400 cas ont déjà été rapportés dans la littérature internationale. La plus grande série, portant sur 81 cas, est celle de Keller [6], publiée en 1972.

La forme multicentrique ou systémique, décrite pour la première fois par Gaba [4] en 1978, est plus rare. Depuis, de nombreux cas isolés ont été signalés. Weisenburger [13], en 1985, en a rapporté une série de 16 cas et Oksenhendler [7], en 1996, en a étudié une série de 20 cas.

Afin de préciser le profil évolutif de la maladie de Castleman, nous avons mené une étude prospective sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne [10]. Nous avons ainsi recensé, de 1995 à 2001, 85 cas de maladies de Castleman vus par 41 médecins internistes français, répartis dans 33 centres hospitaliers. Parmi ces 85 cas, 49 cas, soit une majorité, étaient des formes multicentriques. Cette prépondérance ne traduit pas une incidence supérieure de ce type d'atteinte mais découle simplement d'un biais de recrutement, les internistes soignant plus souvent les formes multicentriques. Tant dans notre étude que dans la littérature, aucune transformation de forme localisée en forme multicentrique n'a été observée.

Description clinique

La maladie de Castleman peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant, avec un pic de fréquence à l'âge adulte. Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 43 ans, avec des extrêmes de 10 à 87 ans. Le délai diagnostique est souvent long (18 mois en moyenne), du fait du polymorphisme clinique et de la méconnaissance de la maladie.

Les formes localisées [5, 10] sont asymptomatiques dans 51% des cas et sont souvent découvertes de façon fortuite à l'occasion d'un examen clinique systématique, d'une radiographie thoracique ou d'une échographie abdominale. Parfois, elles peuvent s'exprimer sous forme de douleurs thoraciques ou abdominales, lorsque le volume de la lésion est important et entraîne une compression locale. La taille de la lésion est très variable, elle est de 6 cm de diamètre en moyenne, avec des extrêmes de 1 à 12 cm. Elle est, par définition, localisée en un site unique. Les sites préférentiellement touchés sont, par ordre de fréquence décroissante, l'abdomen, les aires ganglionnaires périphériques et le médiastin. Cependant, les sites les plus divers peuvent être concernés. Les signes généraux sont rares mais peuvent s'observer dans 31% des cas; il s'agit d'asthénie dans 20%, de fièvre dans 20% et d'amaigrissement dans 11% des cas. Le diagnostic histologique repose sur l'exérèse ganglionnaire en cas d'adénopathie périphérique ou bien sur la médiastinoscopie, la thoracotomie ou la laparotomie, en cas de localisation profonde.

Les formes multicentriques, à l'inverse, sont toujours symptomatiques [1, 5, 10]. Les symptômes sont liés pour une grande part à la production élevée d'interleukine 6 (IL-6). Les signes généraux sont quasi-constants, caractérisés par une asthénie dans 65% des cas, un amaigrissement dans 67% des cas et de la fièvre dans 69% des cas. Il existe très souvent une polyadénopathie périphérique (84% des cas), avec en moyenne 4 sites concernés, une hépatomégalie et/ou une splénomégalie (74% des cas). Un syndrome POEMS [9] a été observé chez 24% des patients; ce syndrome associe une neuropathie périphérique, une organomégalie, une atteinte endocrinienne, une gammopathie monoclonale et des signes cutanés. Enfin, quelques formes multicentriques de la maladie de Castleman sont aussi associées au sarcome de Kaposi. Le diagnostic histologique est généralement obtenu par l'exérèse d'une adénopathie périphérique.

Mode de prise en charge, incluant les traitements

Pour les formes de maladie de Castleman localisée, le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale complète de la lésion. Ce traitement permet la guérison sans rechute dans la quasi-totalité des cas. Aucune surveillance ultérieure ne semble nécessaire.

Pour les formes de maladie de Castleman multicentriques, il n'existe actuellement aucun consensus thérapeutique. En effet, la rareté et l'hétérogénéité de la maladie n'ont jamais permis la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés dans ce domaine. En pratique, divers traitements sont utilisés, souvent en association. Ils font appel à la chirurgie dans 35% des cas, la corticothérapie dans 53% des cas et la chimiothérapie dans 63% des cas. La cyclophosphamide est utilisée en bolus mensuels intraveineux de 750 mg/m², hors autorisation de mise sur le marché (AMM). La vinblastine est prescrite en intraveineuse à raison de 6mg/m²/semaine dans le cadre de l'AMM pour les cas associés à un sarcome de Kaposi. Mais les traitements de choix sont les polychimiothérapies mensuelles. Dans ce domaine, les associations les plus efficaces semblent être les schémas de type chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine associés à un corticostéroïde: prednisone) ou AVBD (étoposide, ifosfamide, cisplatine, en alternance avec doxorubicine, vinblastine, bléomycine et dacarbazine).

Globalement, les diverses thérapeutiques utilisées apportent un taux de rémission partielle de 65% et de guérison dans 21% des cas. Mais le pronostic des formes multicentriques reste sévère, avec un taux de décès à 5 ans dans notre étude de cohorte. Cependant, l'utilisation plus systématique des polychimiothérapies devrait, à l'avenir, aboutir à une réduction significative de la mortalité. D'autres thérapeutiques, comme l'interféron alpha [15], l'acide rétinoïque [16] ou les anticorps anti-IL-6 [17] ont été utilisées et ont donné des résultats ponctuels intéressants.

Etiologie

L'étiologie de la maladie de Castleman est encore mal connue. Aucun facteur génétique ou toxique n'a pu être mis en évidence. L'hypothèse d'un facteur viral a été soulevée. En effet, plusieurs études [11, 12] suggèrent le rôle du virus HHV-8, déjà impliqué dans le sarcome de Kaposi, et dont la transmission se ferait par voie sexuelle. Dans les formes multicentriques de la maladie de Castleman, des séquences du virus HHV-8 ont été mises en évidence. Elles ont été

trouvées chez 60 [11] à 100% [12] des patients infectés par le VIH mais aussi chez 20 [11] à 41% [12] de ceux qui ne l'étaient pas. Les pourcentages varient selon que les auteurs ont effectué la recherche virale sur le sang périphérique [11] ou sur le tissu ganglionnaire [12]. Dans une série limitée à huit cas, deux patients atteints de formes localisées de maladie de Castleman et séronégatifs pour le VIH se sont également avérés infectés par HHV-8 [11]. Ces résultats orientent vers deux possibilités. La première est celle d'une présence opportuniste du virus HHV-8, favorisée par les perturbations immunitaires. La seconde est celle du rôle pathogène direct du virus HHV-8, en association avec une dysrégulation des cytokines, dans la genèse de la maladie de Castleman. Des études récentes semblent en faveur de cette dernière hypothèse puisqu'il a été démontré que le virus HHV-8 était capable de produire un homologue de l'interleukine 6, la vIL-6 [14].

Méthodes de diagnostic biologique

Il n'existe pas d'anomalie biologique spécifique de la maladie de Castleman. On peut cependant observer, notamment dans les formes multicentriques, une élévation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, une anémie (61% des cas), une thrombopénie (22% des cas) et une élévation polyclonale des gammaglobulines (73% des cas dans notre série). L'interleukine 6, produite en grande quantité dans les centres germinatifs des ganglions atteints, est à l'origine de la plasmocytose et de l'hypergammaglobulinémie souvent observées.

La sérologie VIH doit être réalisée de principe, après accord du malade, mais la maladie de Castleman est rarement révélatrice de cette infection. Elle survient généralement chez des patients déjà suivis pour le VIH et atteints de sarcome de Kaposi.

La sérologie HHV-8 (human herpesvirus 8) et la recherche de l'ADN viral par PCR (polymerase chain reaction) dans le sang périphérique peuvent être réalisées. Dans une cohorte de 28 maladies de Castleman [11], comportant 71% de formes multicentriques dont 5 patients infectés par le VIH, nous avons mis en évidence un taux de 28,6% d'infection par HHV-8.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique avec marquages immuno-histochimiques. La maladie de Castleman est définie par une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, pouvant se présenter sous différents aspects. La forme hyalino-vasculaire, la plus fréquente, est volontiers observée dans les maladies de Castleman localisées. La forme plasmocytaire, plus rare, est surtout le fait des formes

multicentriques. Enfin, une forme intermédiaire ou mixte, est également décrite. La prolifération lymphocytaire est habituellement polyclonale. Cependant, une prolifération monoclonale ainsi qu'un réarrangement des gènes des immunoglobulines et/ou du récepteur T ont été décrits dans certains cas de maladie de Castleman multicentrique [3].

Questions non résolues et commentaires

Du fait de la rareté de la maladie et de son caractère polymorphe, peu d'études prospectives de cohorte ont pu être réalisées. Aussi, un grand nombre de questions restent en suspens, qu'il s'agisse de l'étiologie de la maladie et du rôle du virus HHV-8, des rapports entre la maladie de Castleman et la pathologie lymphomateuse, ou bien du traitement idéal des formes multicentriques. Cependant, l'analyse des données de la littérature permet d'opposer clairement les formes localisées, souvent peu symptomatiques et d'excellent pronostic après exérèse, aux formes multicentriques, à expression systémique et souvent difficiles à traiter. En fait, l'hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, qui définit la maladie de Castleman, constitue une lésion histologique non spécifique. Elle pourrait donc s'observer dans divers contextes étiologiques. Compte tenu de profils cliniques, virologiques et évolutifs différents, les formes localisées et multicentriques de la maladie de Castleman pourraient en fait constituer deux maladies distinctes, se traduisant simplement par un aspect histologique commun.

Références

- 1- Cacoub P, Raphaël M, Bolcert F, Wechsler B, Blétry O, Chomette G, Godeau P. Qui se cache derrière la maladie de Castleman multicentrique ? A propos de 11 observations. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 77S.
- 2- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956 ; 9:822-30
- 3- Delmer A, Karmochkine M, Le Tourneau A, Bouscary D, Rio B, Perez E, Prudent J, Bonnet P, Audouin J, Diebold J, Zittoun R. Maladie de Castleman hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire: polymorphisme clinique, biologique et évolutif. A propos de 4 observations. *Ann Med Int* 1990 ;141:123-8.
- 4- Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 6: 86-90.
- 5- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:657-62.
- 6- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 2 :670-83.
- 7- Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranet J, Cazals-Hatem D, Autran B, Clauvel JP, Raphaël M. Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10:61-7.
- 8- Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Seminars in Oncology* 1993; 20:636-47.
- 9- Rose C, Mahieu M, Hachulla E, Facon T, Hatron PY, Bauters F, Devulder B. Le POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997; 18: 553-62.
- 10- Sarrot-Reynaud F, Cacoub P et le groupe français d'étude de la maladie de Castleman. Maladie de Castleman : étude préliminaire d'une cohorte nationale de 67 cas. *Rev Med Interne* 1998; 19 : 413S.
- 11- Sarrot-Reynaud F, Morand P, Buisson M et le groupe français d'étude de la maladie de Castleman. Maladie de Castleman et infection par le virus HHV-8. *Rev Med Interne* 1998; 19 : 413S.
- 12- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86 : 1276-80.
- 13- Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia : a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 6 : 162-72.
- 14- Burger R, Neipel F, Fleckenstein B, Savino R, Ciliberto G, Kalden JR et al. Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells. *Blood* 1998; 92:1858-63.
- 15- Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G, Bai M. Is interferon- α an active agent in Castleman's disease ? *Ann Oncol* 1992; 3 : 85-5.
- 16- Rieu P, Droz D, Gessain A, Grunfeld JP, Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999; 354: 1262-3.
- 17- Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D et al. Brief report : alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 602-5.