

# VASCULITĂ URTICARIANĂ ASOCIATĂ CU BOALA CASTLEMAN, FORMA LOCALIZATĂ – PREZENTARE DE CAZ

## URTICARIAL VASCULITIS ASSOCIATED WITH CASTLEMAN'S DISEASE, THE LOCALISED FORM – A CASE REPORT

ALINA ELENA ILIE\*, V. BENEĂ\*, SIMONA ROXANA GEORGESCU\*, D. MUREȘAN\*, ALICE RUSU\*,  
MARIA GRIGORE\*, I. MACAVEI\*, ANTOANELA BONȚOIU\*, ANCA MIHAELA MĂLIN\*,  
ELISABETA OTILIA BENEĂ\*\*, LIANA MANOLACHE\*\*\*, J.D. DIACONU\*

București

### Rezumat

Boala Castleman este o afecțiune foarte rară, caracterizată prin hipertrofia benignă a ganglionilor limfatici. Există două forme clinice: forma localizată în care este afectat un singur grup ganglionar, frecvent pauci-simptomatică, tratată prin excizie chirurgicală radicală, fără recidive în majoritatea cazurilor și forma multicentrică, caracterizată prin manifestări sistemice, poliadenopatie (mediastin, regiunea cervicală, abdomen etc.), organomegalie (ex: splină, ficat) și care are un prognostic mai puțin favorabil decât forma localizată. Etiologia bolii rămâne necunoscută; studii recente au sugerat implicarea herpesvirusului uman 8 (HHV-8), în special în cazul formelor multicentrice.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 60 ani care solicită o consultație pentru o erupție urticariană acută (cu aspect de vasculită urticariană) însoțită de angioedem, apărută cu două săptămâni anterior internării. La examenul fizic s-a decelat o formațiune tumorală sub-mandibulară, rotund-ovalară, cu diametrul de aproximativ 8 cm, ferm-elastică, nedureroasă, cu tegumentul supraiacent de aspect normal, care a apărut odată cu urticaria și care a crescut

### Summary

Castleman's disease is a very rare disorder characterized by benign lymph-node hypertrophy. There are described two forms: the localized form, in which only one lymph node is involved, often pauci-symptomatic, treated by surgical excision with full recovery without relapse in almost all cases, and the multicentric or systemic form with general symptoms, polyadenopathy (neck, chest, mediastin, abdomen), organomegaly (liver, spleen) and, with a much less favorable prognosis. The etiology remains unknown, but some recent studies have suggested that the human herpesvirus 8 (HHV 8) can be involved, especially in the multicentric forms.

We present the case of a 60 year-old man who was admitted to our hospital for acute urticaria (with an aspect of vasculitic urticaria) and angioedema, started two weeks before presentation. At the physical examination we observed a submandibular round tumor (8 cm in diameter), firm-elastic to palpation, painless, covered by normal epidermis, which occurred simultaneously with urticaria and increased with time. We have treated the urticaria with

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 221-234

\* Clinica Dermatologică „Scarlat Longhin”, București.

\*\* Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș”, București.

\*\*\* Policlinica Cetatea Histria, București.

*progresiv în dimensiuni. Eruptia urticariană a fost tratată sistemic cu antihistaminice și pentoxifilin, evoluția fiind favorabilă. Pentru formațiunea tumorală submandibulară pacientul a fost îndrumat către serviciul ORL unde aceasta a fost excizată complet. Examenul histopatologic al formațiunii a pus în evidență o hiperplazie limfoidă angiofoliculară, forma hialin-vasculară, sugerând diagnosticul de boală Castleman. Examenul computer tomograf nu a pus în evidență alte adenopatii sau organomegalii, astfel încât s-a stabilit diagnosticul de boală Castleman, forma localizată. La un an de la intervenția chirurgicală pacientul era asimptomatic și fără recidiva tumorii.*

**Cuvinte cheie:** vasculită urticariană, boală Castleman, HHV-8.

*antihistamines and pentoxifilin with a good response and we referred the patient to the Otolaryngology department where the tumor was completely excised. The histological examination of the lesion showed angiofollicular lymphoid hyperplasia the hyaline-vascular form, suggesting the Castleman's disease. The computer tomography revealed no widespread lymphadenopathy, so the diagnosis was Castleman's disease, the localized form. We periodically evaluate the patient; one year after surgical excision no relapse was noticed.*

**Keywords:** urticarial vasculitis, Castleman's disease, HHV-8.

## Prezentare de caz

Un pacient în vârstă de 60 ani s-a prezentat pentru o erupție urticariană cu debut acut, având caracteristici clinice de vasculită urticariană (leziuni pruriginoase urticariene generalizate, figurate, însoțite de senzație de arsură, care persistau în aceeași localizare peste 48 ore, unele leziuni având în centru aspect purpuric – fig. 1) și angioedem (fig. 2), apărute în urmă cu două săptămâni. Pacientul nu urma nici un tratament medicamentos și nu avea istoric de alergie medicamentoasă.

Examenul clinic a evidențiat, în afara erupției urticariene, o formațiune tumorală submandibulară rotundă, cu diametrul de 8 cm, ferm-elastică la palpare, nedureroasă, acoperită de epiderm de aspect normal, care a apărut simultan cu erupția urticariană și care a crescut progresiv în dimensiuni (fig. 3). Investigațiile uzuale, cum ar fi hemoleucograma și profilul biochimic (incluzând testele funcției hepatice) au fost în limite normale, cu excepția creșterii VSH; serologia HIV a fost negativă. De asemenea, s-au evidențiat creșterea nivelului complexelor imune circulante și hipocomplementemie. Pacientul a fost tratat pentru vasculita urticariană cu antihistaminice și pentoxifilin, răspunsul fiind favorabil. Ulterior a fost îndrumat către secția ORL unde tumora a fost excizată complet. Examenul histopatologic al tumorii a evidențiat hiperplazie limfoidă angiofoliculară - forma hialino-vasculară, sugerând diagnosticul de boală Castleman. Examenul computer tomograf nu a pus în evidență alte adenopatii, astfel încât s-a stabilit

## Case report

A 60 year-old man was referred to our hospital for an urticarial eruption suggesting urticarial vasculitis (generalized pruritic urticarial lesions, accompanied by a burning sensation, that last for more than 48 hours in a fixed location, with purpura within the lesions – fig. 1) and angioedema (fig. 2), started two weeks ago. The patient was on no regular medications and no drug allergy was mentioned.

Physical examination revealed a submandibular round tumor (8 cm in diameter), firm-elastic to palpation, painless, covered by normal epidermis, which occurred simultaneously with urticaria and increased with time (fig. 3). Routine investigations such as full blood count and biochemical profile (including hepatic function tests) were found to be within normal range, except an elevated ESR; HIV serology was negative. Hypocomplementaemia and circulating immune complexes were present. The patient was treated for the urticarial vasculitis with antihistamines and pentoxifilin with a good response. The patient was referred to the ENT department where the tumor was completely excised. The histological examination of the lesion showed angiofollicular lymphoid hyperplasia – the hyaline-vascular form, suggesting the Castleman's disease. The computer tomography/CT examination revealed no widespread lymphadenopathy, so the diagnosis was Castleman's disease, the localized form. The patient was periodically evaluated; one



Fig. 1/Fig. 1



Fig. 2/Fig. 2



Fig. 3/Fig. 3



Fig. 4/Fig. 4

diagnosticul de boală Castleman, forma localizată. Pacientul este sub supraveghere dermatologică periodică; la un an de la excizia chirurgicală, nu s-a observat recidiva tumorii (fig. 4).

## Discuții

Boala Castleman este o afecțiune foarte rară, cu evoluție de obicei benignă, de etiologie necunoscută, caracterizată prin hipertrofia ganglionilor limfatici. De-a lungul timpului s-au folosit numeroși termeni pentru a descrie această entitate limfoproliferativă, cum ar fi: hiperplazie limfoidă angiofoliculară, hiperplazie gigantă a ganglionilor limfatici, hamartom al ganglionilor limfatici, hamartom limfoid angiomatos, limforeticulom folicular, limfom gigant benign, hiperplazie angiofoliculară a ganglionilor limfatici mediastinali etc.<sup>1,2</sup>

Boala a fost descrisă pentru prima dată în 1954 și 1956 de către Castleman ca o mărire de

year after surgical excision no relapse was noticed (fig. 4).

## Comment

Castleman's disease is a very rare, usually benign disorder of unknown etiology characterized by benign lymph-node hypertrophy. Many terms have been used over the years to describe this lymphoproliferative disorder, including angiofollicular lymphoid hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymph node hamartoma, angiomatous lymphoid hamartoma, follicular lymphoreticuloma, benign giant lymphoma, angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia.<sup>1,2</sup>

The entity was first described in 1954 and 1956 by Castleman et al as a benign, localized enlargement of hyperplastic lymph nodes.<sup>3,4</sup> In 1970 Flendrig reported that this disorder has two separate histologic features;<sup>5</sup> based on these

volum benignă, localizată, a ganglionilor limfatici.<sup>3,4</sup> În 1970, Flendrig a comunicat faptul că, din punct de vedere histopatologic, această afecțiune are două manifestări distincte;<sup>5</sup> ulterior, în 1972, Keller a clasificat boala Castleman în două variante histopatologice, hialino-vasculară și, respectiv, plasmocito-celulară.<sup>6</sup>

Din punct de vedere clinic, boala se poate manifesta sub două forme: localizată sau cu afectare multicentrică; forma localizată este cea mai frecventă.

Aproximativ 90% din cazurile cu *boală Castleman localizată* sunt de tip hialino-vascular și apar de obicei la tineri. Este afectat un singur grup ganglionar și de obicei pacienții sunt pauci-simptomatici. Forma localizată poate afecta orice parte a corpului care prezintă țesut limfatic, cele mai frecvente localizări fiind mediastinul (60%), regiunea cervicală (14%), intra-abdominală (retroperitoneal, pancreas, pelvis etc. - 11%), și axilară (4%);<sup>7</sup> de asemenea, s-au raportat cazuri de afectare la nivel faringian, parotidian, regiunea bucală, extremități etc.<sup>8,9,10</sup> Tratamentul este reprezentat de excizia chirurgicală, care este urmată de recuperarea totală, fără recidive. În aproape toate cazurile, evoluția este benignă.<sup>11</sup>

Majoritatea cazurilor *formeii multicentrice* sunt de tip plasmocito-celular, apar tipic în decada a șasea de viață și au o evoluție mai agresivă. Forma multicentrică a bolii Castleman se caracterizează prin poliadenopatie și afectare multiorganică. Pacienții au afectare sistemică care se manifestă prin simptome constituționale (ex: fatigabilitate, febră, anorexie, scădere ponderală, transpirații nocturne), adenopatii diseminate (regiunea cervicală, mediastin, abdomen etc), organomegalie (hepato- și/sau splenomegalie), edeme, revărsat pleural și/sau pericardic, ascită, infecții recidivante, tulburări de creștere, afectare osoasă, neuropatii. Pacienții pot dezvolta infiltrat leptomeningeal și la nivelul sistemului nervos central, precum și miastenia gravis. Afectarea sistemică poate fi suficient de severă pentru a determina panci-topenie și afectare de organ (în special respiratorie și renală), precum și șoc care necesită internarea într-o unitate de terapie intensivă.

În unele cazuri, boala Castleman forma multicentrică, se poate asocia cu sindromul

features, in 1972 Keller et al subclassified Castleman's disease into *hyaline-vascular* and *plasma-cell* variant.<sup>6</sup>

The disease can be present in two clinical forms: as a solitary mass or as multicentric disease; the localized form is more common.

Approximately 90% of cases of the *localized form* are of the hyaline-vascular type. It is usually present in young adults. Only one lymph node is involved and the patients are often pauci-symptomatic. Castleman's disease may originate in any part of the body that contains lymphoid tissue; the most commonly involved body parts are mediastinum (60%), neck (14%), intra-abdominal (retroperitoneum, pancreas, pelvis, etc. - 11%), and axilla (4%);<sup>7</sup> the disease was also been reported in the parapharyngeal, parotid or buccal region, limbs etc.<sup>8,9,10</sup> The localized form of Castleman's disease is treated by surgical excision with full recovery without relapse; in almost all cases typically follows a benign course.<sup>11</sup>

Most cases of the *multicentric form* are of the plasma-cell type, typically presents in the sixth decade, and follows a more aggressive natural history. Multicentric Castleman's disease is characterized by polylymphadenopathy and multiorgan involvement. Patients present with a systemic illness that manifests as constitutional symptoms (e.g. fatigue, fever, anorexia, weight loss, and night sweats), disseminated lymph nodes (neck, chest, mediastin, abdomen, etc.), organomegaly (liver, spleen), oedema, pulmonary and pericardial effusions, ascites, recurrent infections, growth disturbance, bone destruction, neuropathy. Patients can develop leptomeningeal and CNS infiltration, as well as myasthenia gravis. The systemic symptoms can be severe enough to cause pancytopenia and organ failure (particularly respiratory and renal), as well as shock requiring admission into an intensive care unit.

In some cases multicentric Castleman's disease may be associated with POEMS syndrome (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrine disorders, Monoclonal gammopathy/M protein, Skin disease*; sin. Crow-Fukase disease). POEMS syndrome is associated with HHV-8 infection and an increased level of serum IL-6, similar to Castleman's disease.<sup>12,13</sup> Two thirds of



POEMS (*Polineuropatie, Organomegalie, anomalii Endocrine, gamapatie Monoclonală, afectare cutanată*; sinonim boala Crow-Fukase). Sindromul POEMS se poate asocia cu infecția cu HHV-8 și cu nivele serice crescute de IL-6, similar cu boala Castleman.<sup>12,13</sup> Două treimi dintre pacienții cu sindromul POEMS prezintă forma plasmocito-celulară. Testele de laborator pot evidenția anemie, leucocitoză, trombocitoză, creșterea VSH, hipergamaglobulinemie, hipoalbuminemie, modificări electroencefalografice etc. Frecvent, creșterea imunoglobulinelor este policlonală; uneori se poate detecta o gamapatie monoclonală, situație în care boala evoluează spre sindromul POEMS; în astfel de cazuri, 80% din lanțurile ușoare monoclonale sunt de tip lambda.

Forma multicentrică a bolii Castleman are evoluție agresivă și frecvent conduce la deces prin complicații infecțioase sau neoplazii (ex: limfom, plasmocitom, sarcom Kaposi, sarcom folicular cu celule dendritice). La pacienții cu forma multicentrică a bolii Castleman s-a raportat o asociere de 32% cu neoplazii.<sup>14,15</sup> Frecvent, în absența infecției HIV, forma multicentrică a bolii Castleman se asociază cu limfom non-hodgkinian.<sup>16</sup> 75% dintre pacienții HIV-pozitivi și 13% dintre cei HIV-negativi cu boală Castleman multicentrică au sau vor dezvolta sarcom Kaposi pe parcursul evoluției bolii.<sup>17</sup> De asemenea, pacienții HIV-pozitivi cu boala Castleman multicentrică au o susceptibilitate mai mare de a dezvolta complicații pulmonare.<sup>17,18</sup> Evoluția clinică se poate complica și cu amiloidoză sistemică.

Boala Castleman pare a avea o predilecție pentru bărbați și apare mai frecvent între a doua și a cincea decadă de viață. La pacienții HIV-pozitivi, boala apare la vârste mai tinere. La copii, incidența bolii este scăzută;<sup>19</sup> totuși, când apare, evoluția este mai favorabilă decât la adulți.

Boala Castleman este o afecțiune limfoproliferativă atipică, benignă, caracterizată prin hiperplazie limfoidă hipervasculară cu mecanism distinct și *etiologie* necunoscută; nu se știe dacă este un proces reactiv sau neoplazic. Printre posibilele cauze de apariție pot fi hiperplazia focală secundară inflamației cronice, imunodeficiența, autoimunitatea sau un hamartom. S-au acumulat numeroase dovezi care

pacienții cu the POEMS syndrome have the plasma-cell variant of Castleman's disease. Laboratory investigations may reveal anemia, leukocytosis, thrombocytosis, an increased erythrocyte sedimentation rate, hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia, electroencephalographic changes, etc.<sup>7</sup> Immunoglobulin elevations are usually polyclonal; a monoclonal gammopathy is occasionally detected, and in those cases, the condition overlaps with the POEMS syndrome; the monoclonal light chain is of the lambda type in 80 percent of such cases.

The multicentric form is aggressive and often culminates in death secondary to infectious complications or malignancy (e.g. lymphoma, plasmacytoma, Kaposi's sarcoma, or follicular dendritic-cell sarcoma). Malignancies have been reported to arise in as many as 32% of patients with multicentric Castleman's disease.<sup>14,15</sup> Usually, multicentric Castleman's disease in the absence of HIV infection is associated with non-Hodgkin's lymphoma.<sup>16</sup> 75% of HIV-positive patients and 13% of HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease have or will develop Kaposi's sarcoma during the course of their disease.<sup>17</sup> HIV-infected patients with multicentric Castleman's disease have a greater preponderance of pulmonary complications.<sup>17,18</sup> The clinical course may also be complicated by acquired systemic amyloidosis.

The Castleman's disease appears to have a *predilection* for men, and it usually occurs in the third through fifth decades of life. In people who are HIV positive it occurs at younger ages. The incidence of Castleman's disease is low in the pediatric population;<sup>19</sup> when it does occur, these patients appear to have a more favorable outcome than do adults.

The Castleman's disease is a benign atypical lymphoproliferative disorder characterized by a distinctive pattern of hypervascular lymphoid hyperplasia of uncertain origin; it is unclear whether it is reactive or neoplastic. Focal hyperplasia secondary to chronic inflammation or hamartomatous malformation, immunodeficiency or autoimmunity are possible causes. A mounting body of evidence indicates that a viral infection may make a significant contribution. Recent studies (e.g., epidemiologic and PCR) have shown that Castleman's disease is

indică faptul că o infecție virală poate avea o contribuție semnificativă. Studii recente (ex: epidemiologice, teste de amplificare genică) au arătat că boala Castleman, în special forma multicentrică și la pacienții HIV-pozitivi, este asociată cu herpesvirusul uman 8 (HHV-8).<sup>11,20,21,22,23,24,25</sup> HHV-8 cunoscut și ca herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), membru al subfamiliei *Gammaherpesvirinae*, este asociat din punct de vedere etiologic cu sarcomul Kaposi, limfomul cu limfocite B al marilor cavități, forma plasmocito-celulară a bolii Castleman multicentrice și o serie de manifestări post-transplant, cum ar fi aplazia medulară. Manifestări clinice nespecifice, ca febra, artralgiile, splenomegalia, limfadenopatia, diareea, fatigabilitatea, au fost observate atât la pacienții imunocompromiși cât și la pacienții aparent sănătoși, în cursul seroconversiei HHV-8. Nivelurile ADN-HHV-8 din plasmă și numărul de celule mononucleare din sângele periferic se asociază cu riscul dezvoltării sarcomului Kaposi precum și cu activitatea bolii Castleman multicentrice asociată cu infecția HHV-8.<sup>26,27,28,29</sup> S-a postulat că mecanismul limfoproliferării în boala Castleman este mediat de IL-6, citokină care este implicată în faza acută a reacției inflamatorii; producția sa este excesivă în leziunile din boala Castleman. Funcția naturală a citokinei IL-6 este de a stimula proliferarea și supraviețuirea limfocitelor B. Genomul HHV-8 codează un analog al genei IL-6 (vIL-6). Sinteza și secreția crescută ale IL-6 sunt responsabile de manifestările sistemice asociate bolii. Mai mult, tratamentul bolii Castleman, forma multicentrică, cu anticorpi monoclonali împotriva IL-6, aduce beneficii terapeutice.<sup>30,31,32</sup> În forma multicentrică, încărcatura virală HHV-8 și nivelurile crescute ale IL-6, IL-10 și ale proteinei C reactive sunt asociate cu o evoluție mai agresivă a bolii, sugerând că ambele citokine pot fi implicate în patogenia acestei boli.<sup>28</sup>

Boala Castleman poate fi *asociată* cu pemfigusul vulgar, pemfigusul paraneoplazic, pemfigoidul bulos, vasculita necrotizantă, vasculita urticariană, arterita temporală, stomatita erozivă, lichenul plan etc. Apariția acestor afecțiuni la pacienții cu boală Castleman poate fi asociată cu disfuncții imunologice; se

strongly associated with Human herpesvirus-8 (HHV-8), especially in the multicentric form and in HIV-positive patients.<sup>11,20,21,22,23,24,25</sup> HHV-8, also known as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), is a member of the subfamily Gammaherpesvirinae and is etiologically linked to Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma (body cavity-based B-cell lymphoma), the plasmablastic form of multicentric Castleman's disease and a range of post-transplant conditions such as bone marrow failure. Nonspecific signs and symptoms, such as fever, arthralgia, splenomegaly, lymphadenopathy, diarrhea, and fatigue, have been reported both in immunocompromised patients and in otherwise healthy subjects in association with HHV-8 antibody seroconversion. The levels of HHV-8 DNA in plasma and peripheral-blood mononuclear cells have been associated with the risk of Kaposi's sarcoma as well as with the activity and exacerbation of HHV-8 associated multicentric Castleman's disease.<sup>26,27,28,29</sup> It is postulated that the mechanism of lymphoproliferation in Castleman's disease is mediated by IL-6, a cytokine which is involved in the acute phase of inflammatory reaction; its production is excessive within Castleman's disease lesions. The natural function of cytokine IL-6 is to increase the proliferation and survival of B cells. The genome of HHV-8 harbors an analog of the IL-6 gene (vIL-6). Increased synthesis and secretion of interleukin-6 have been reported to be responsible for the systemic findings associated with the disease. Furthermore, treatment of multicentric Castleman's disease with monoclonal antibodies against IL-6 confers therapeutic benefits.<sup>30,31,32</sup> In multicentric Castleman's disease, a high HHV-8 viral load and high levels of IL-6, IL-10, and C reactive protein are associated with a more aggressive disease course, suggesting that both cytokines may be involved in the pathogenesis of this disease.<sup>28</sup>

Castleman's disease may be associated with pemphigus vulgaris, paraneoplastic pemphigus, bullous pemphigoid, necrotizing vasculitis, urticarial vasculitis, temporal arteritis, erosive stomatitis, lichen planus, etc. Development of these disorders in patients with Castleman's disease may be related to underlying immune dysfunction; the pathogenesis is thought to be

presupune că patogenia este secundară unui proces reactiv inflamator cauzat de un fenomen autoimun, stimulare antigenică sau infecții. Afecțiunile cutanate asociate nu răspund tratamentului imunosupresiv obișnuit, dar se vindecă rapid după excizia tumorii.<sup>14,33,34,35,36,37,38,39</sup>

Există câteva comunicări cu privire la o varietate de *leziuni cutanate nespecifice*, incluzând erupții maculo-papuloase, noduli indurați violacei și plăci care afectează trunchiul și extremitățile.<sup>40</sup> Caracteristicile histopatologice, atât ale leziunilor cutanate cât și ale celor limfactice, pun în evidență foliculi limfoizi cu un infiltrat dens cu plasmocite, care sugerează afectarea cutanată specifică;<sup>41,42,43</sup> totuși, această afectare cutanată similară cu cea din foliculii limfatici este extrem de rară în boala Castleman.<sup>43,44,45</sup> Această posibilitate ar trebui avută în vedere întotdeauna când pacienții se prezintă atât cu afectare cutanată, cât și cu adenopatie.

Datorită caracteristicilor clinice nespecifice și a faptului că boala Castleman poate simula unele neoplazii, cel mai sigur mod de a stabili un diagnostic definitiv este excizia chirurgicală și confirmarea histopatologică. Boala are două *subtipuri histopatologice*: hialino-vascular și respectiv, plasmocito-celular.<sup>24</sup> Forma hialino-vasculară este caracterizată prin numeroși foliculi germinali de dimensiuni mici până la medii, situați în ganglionii limfatici, cu vase hialinizate, așezate concentric, formând o zonă manta cu aspect caracteristic de "foi de ceapă". Acest tip se găsește în 90% din cazurile de boală Castleman, forma localizată, dar rareori în forma multicentrică. Aspectul histopatologic în tipul plasmocito-celular este de plasmocitoză intensă în zonele interfoliculare ale ganglionilor limfatici, cu o creștere semnificativă în capilare și în venulele post-capilare, care pot fi hialinizate. Această variantă se găsește la doar 10% din pacienții cu formă localizată, dar la 80-90% din cei cu forma multicentrică.<sup>46,47</sup> În afara acestor forme, unii pacienți (10%) prezintă o variantă mixtă sau de tranziție.

Cei mai mulți pacienți au un proces limfoproliferativ policlonal. Când apare monoclonalitatea, trebuie suspectată transformarea într-un limfom. Imunohistochimia

secondary to a reactive inflammatory process caused by autoimmune phenomenon, antigenic stimulation, or infections. The associated cutaneous diseases do not respond to routine immunosuppressive treatment but resolve rapidly after resection of the tumor.<sup>14,33,34,35,36,37,38,39</sup>

There are scattered reports on a variety of nonspecific skin lesions including maculopapular eruptions, indurated violaceous nodules and plaques without scaling involving the trunk and extremities.<sup>40</sup> The histopathological features of both skin and lymph node lesions revealed lymphoid follicles with a dense plasma cell infiltrate, which suggested specific cutaneous involvement.<sup>41,42,43</sup> However, this cutaneous involvement similar to that noted in the lymph nodes is extremely rare in Castleman's disease.<sup>43,44,45</sup> This possibility should always be considered when patients present with skin lesions together with lymph node enlargement.

Because of its nonspecific characteristics and the fact that Castleman's disease can mimic other neoplasms, the most reliable way to establish a definitive *diagnosis* is by surgical resection and histopathologic confirmation. The disease has two histologic subtypes: hyaline-vascular and plasma-cell.<sup>24</sup> The *hyaline-vascular type* is characterized by numerous small to medium-sized germinal follicles in the lymph nodes, with hyalinized vessels and a concentrically arranged mantle zone producing a characteristic "onion peel" appearance. This type is found in 90% of localized Castleman's disease but rarely in the multicentric form. The histological appearances of the *plasma-cell type* are of an intense plasmacytosis in the interfollicular areas of the nodes, with a prominent increase in capillaries and post-capillary venules, which may be hyalinized. This variant is found in only 10% of patients with localized disease, but in 80-90% of multicentric form.<sup>46,47</sup> In addition, some patients (10%) have a mixed or transitional variant.

Most patients experience a polyclonal lymphoproliferative process. When monoclonality develops, transformation to a malignant lymphoma must be suspected. Immunohistochemical and gene-rearrangement studies help identify those clonal cell populations.<sup>48</sup>

și studiile de recombinare genică ajută la identificarea acelor populații de clone celulare.<sup>48</sup>

**Diagnosticul diferențial** include boli inflamatorii ca limfadenita, infecția HIV, tuberculoza, infecția cu virusul Epstein-Barr, mediastinita, sarcoidoza etc. și neoplasme cum ar fi limfomul hodgkinian și non-hodgkinian, neurofibromul, neurofibrosarcomul, leiomiiosarcomul, timomul, carcinomul medular al tiroidei, ca și metastaze ale ganglionilor limfatici etc.<sup>7,11</sup> Alte cauze de anemie hemolitică autoimună, gamapati monoclonală și un infiltrat cutanat bogat în plasmocite includ boli ale țesutului conjunctiv și sifilisul.

Deoarece nu există studii clinice randomizate, **tratamentul** se bazează doar pe experiența din cazurile clinice raportate.

**Chirurgia**, cu completa rezecție a tumorii este tratamentul de elecție pentru forma localizată. Recidiva locală poate să apară ca urmare a unei rezecții incomplete. În boala Castleman, masele tumorale sunt destul de vascularizate, astfel încât **embolizarea** înainte de extirpare poate reduce sângerarea intraoperatorie și facilita excizia. Nu a fost raportată nici o recidivă după rezecția completă a tumorii,<sup>49</sup> pentru pacienții cu boală localizată la care nu se poate efectua rezecția completă, **radioterapia** poate fi eficientă.

Forma multicentrică a bolii Castleman cu manifestări sistemice este mai greu de tratat. Modalitățile terapeutice care au fost raportate ca fiind eficiente, includ **corticosteroizii** (60 până la 100 mg/zi prednison, timp de săptămâni până la luni), agenții imunosupresori, polichimioterapicele, antiretroviralele, antiviralele antiherpesvirus, interferonul alfa, anticorpul anti-IL-6, rituximabul, talidomida, retinoizii, splenectomia, transplantul de măduvă osoasă etc.

Deși **chirurgia** este principalul tratament pentru boala Castleman forma localizată, ea are un rol limitat în forma multicentrică. Pentru pacienții imunocompetenți, **regimurile chimioterapice** se bazează pe schemele utilizate în tratamentul limfoamelor. Singurele remisiuni complete s-au obținut cu regimuri polichimioterapice asociate sau nu cu corticoizi, cu rate de răspuns de până la 93%.<sup>14,15</sup> **Terapia antiretrovirală** (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) reduce viremia HIV. Introducerea acestei terapii a modificat cursul normal al infecției

**Differential diagnosis** includes inflammatory diseases such as lymphadenitis, HIV infection, tuberculosis, Epstein-Barr virus, mediastinitis, sarcoidosis, etc. and neoplasms such as Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, neurofibroma, neurofibrosarcoma, leiomyosarcoma, thymoma, medullary carcinoma of the thyroid, as well as lymph node metastases, etc.<sup>7,11</sup> Other causes of autoimmune hemolytic anemia, polyclonal gammopathy, and cutaneous plasma cell rich infiltrates include connective tissue diseases and syphilis.

**Treatment** is often based on published case reports only, as there are no randomized trials of therapy.

**Surgery** with complete resection is the treatment of choice for the solitary form. Local recurrence can occur following incomplete removal. The masses in Castleman's disease are quite vascular, so **embolization** before extirpation may reduce intraoperative bleeding and facilitate the excision. No recurrences have been reported in the literature after complete resection of the localized type.<sup>49</sup> For patients with localized disease that is not amenable to complete resection, **radiation** therapy may be successful.

Multicentric Castleman's disease with systemic manifestations is more difficult to treat. Therapies that have been reported to have some effect include corticosteroids (60 to 100 mg of prednisone for weeks to months), immunosuppressive agents, combination chemotherapy, highly active antiretroviral therapy, anti-herpesvirus medications, interferon alpha, anti-interleukin-6 antibody, rituximab, thalidomide, retinoids, splenectomy, bone marrow transplant etc. Although **surgery** is the mainstay of treatment for localized Castleman's disease, it has a limited role in multicentric Castleman's disease. For immunocompetent patients the **chemotherapy regimens** are based on lymphoma schedules. The only complete remissions have been achieved with multiple-agent chemotherapy with or without steroids, with response rates as high as 93%.<sup>14,15</sup> **Highly active antiretroviral therapy** (HAART) reduces HIV viraemia. The introduction of HAART has altered the natural history of HIV infection. HAART has been shown to prevent the development of Kaposi's sarcoma;



HIV.<sup>50</sup> HAART a dovedit că previne dezvoltarea sarcomului Kaposi; însă, într-un alt studiu, apariția formei multicentrice agresive a bolii Castleman a fost considerată ca făcând parte din sindromul de reconstituire imună, asociat începerii tratamentului HAART.<sup>51</sup> Medicația *anti-herpesvirus* afectează HHV-8 doar în faza sa litică și sunt date insuficiente pentru a putea recomanda această terapie. La pacienții tratați cu ganciclovir, oral și intravenos, s-a observat o reducere a frecvenței manifestărilor acute ale formei multicentrice; toți pacienții au avut o scădere a încărcăturii virale HHV-8, însoțind diminuarea simptomatologiei.<sup>52</sup> Totuși, utilizarea terapiei antivirale cu foscarnet și cidofovir nu a fost eficace la un pacient HIV-negativ cu forma multicentrică și cu viremie HHV-8 dovedită.<sup>53</sup> *Interferonul alfa* (IFN- $\alpha$ ) a fost administrat fie în monoterapie, fie în combinație cu terapia HAART sau chimioterapice, pentru pacienții cu boala Castleman forma multicentrică, atât pentru a induce, cât și pentru a menține remisiunea bolii.<sup>17,54,55,56</sup> IFN- $\alpha$  poate fi folosit ca o alternativă a chimioterapiei pentru a produce remisiuni susținute ale formei multicentrice, cu un profil relativ favorabil al efectelor adverse. *Atlizumab* (tocilizumab), un anticorp monoclonal humanizat anti-receptor IL-6 diminuează simptomatologia și îmbunătățește rapid valorile anormale ale analizelor de laborator, deși aceste anomalii revin după stoparea tratamentului.<sup>31,57</sup> Un alt anticorp monoclonal anti-CD 20, *rituximab*, a fost utilizat în tratamentul formei multicentrice a bolii Castleman.<sup>58,59,60,61</sup> Comunicări recente ale unor cazuri tratate cu *thalidomidă* au arătat de asemenea rezoluția manifestărilor cutanate din boala Castleman forma multicentrică. *Thalidomida* este cunoscută a avea un puternic efect anti-citokinic și inhibitor al TNF și al altor citokine proinflamatorii.<sup>62,63</sup>

*Splenectomia*, în afară de a ajuta la stabilirea diagnosticului histopatologic, poate avea un beneficiu terapeutic ca o procedură de reducere a masei tumorale și a unora dintre sechelele hematologice, cum ar fi trombocitopenia sau anemia, care pot fi datorate în parte, splenomegaliei. *Eritropoietina* poate trata cu succes anemia severă asociată bolii.<sup>15</sup>

**Vasculita urticariană** este o entitate clinică și patologică caracterizată prin episoade recidi-

however, its impact on multicentric Castleman's disease is difficult to ascertain. Some patients responded to chemotherapy although they continued to require long-term chemotherapy; the mean survival was longer than described in the pre-HAART era patients.<sup>50</sup> However, in another study, the development of aggressive multicentric Castleman's disease was thought to be part of the immune reconstitution syndrome associated with the starting of HAART.<sup>51</sup> *Anti-herpesvirus medications* affect HHV-8 only in its lytic phase, and there are insufficient data to recommend this therapy. In patients treated with oral and intravenous ganciclovir, there was a reduction in the frequency of acute symptoms of multicentric Castleman's disease; all the patients had a reduction in HHV-8 viral load, accompanying the resolution of their symptoms.<sup>52</sup> However, the use of foscarnet and cidofovir antiviral therapy was ineffective in an HIV-negative multicentric Castleman's disease patient with proven HHV-8 viraemia.<sup>53</sup> *Interferon alpha* (IFN- $\alpha$ ) has been administered either alone or in combination with HAART or chemotherapy for patients with multicentric Castleman's disease both to induce remission and as maintenance therapy.<sup>17,54,55,56</sup> IFN- $\alpha$  may be used as an alternative to chemotherapy for maintenance to produce sustained remissions of multicentric Castleman's disease with its relatively favourable side effect profile. *Atlizumab* (tocilizumab), a humanized monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, alleviates symptoms and dramatically improves abnormal laboratory values, although these abnormalities return upon cessation of therapy.<sup>31,57</sup> Another monoclonal antibody that has been tried is the anti-CD20 monoclonal antibody *rituximab*.<sup>58,59,60,61</sup> Recent case reports of treatment with *thalidomide* also showed resolution of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease. *Thalidomide* is known to have a powerful anti-cytokine effect and inhibits tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines.<sup>62,63</sup>

*Splenectomy*, in addition to establishing the histological diagnosis, may have a therapeutic benefit as a debulking procedure, as some of the haematological sequelae such as thrombocytopaenia and anaemia may in part be due to

vante de urticarie cu caracteristici histo-patologice de vasculită leucocitoclastică. Varietatea leziunilor cutanate și a manifestărilor extracutanate ce apar la acești pacienți, au dus la o multitudine de sinonime ale acestei boli, cum ar fi sindrom lupus eritematos-like, vasculită hipocomplementemică, eritem polimorf atipic, urticarie cu vasculită, sindromul de vasculită urticariană hipocomplementemică, vasculită sau venulită urticariană.<sup>64</sup>

Frecvența exactă a bolii nu este cunoscută deoarece studiile anterioare au variat în definirea bolii, dar prevalența vasculitei în biopsiile pacienților cu urticarie cronică idiopatică-angioedem s-a raportat a fi între 2 și 50%.<sup>65,66,67</sup>

Clinic se caracterizează prin leziuni urticariene care tind să fie dureroase sau să prezinte senzația de arsură, durează mai mult de 24 ore în localizare fixă și se vindecă lăsând purpură sau hiperpigmentare postinflamatorie. Vasculita urticariană poate fi împărțită în două categorii: normocomplementemică și hipocomplementemică. Ambele pot fi asociate cu simptome sistemice (ex: febră, limfadenopatie, artralгии, dureri abdominale, afectare pulmonară sau renală). Forma hipocomplementemică se asociază frecvent cu simptomatologie sistemică și boli autoimune.<sup>68,69,70</sup>

Confirmarea diagnosticului prin biopsie cutanată este importantă deoarece pacienții cu vasculită urticariană necesită investigații suplimentare care, eventual, pot evidenția asocierea unor boli autoimune de colagen, precum și afectarea renală sau a altor organe interne. Biopsia unei leziuni de vasculită urticariană pune în evidență afectarea vaselor mici, cu balonizarea celulelor endoteliale, extravazarea hematiilor, depuneri de fibrină, un infiltrat perivascular alcătuit predominant din neutrofile, cu detritusuri nucleare și, uneori, eozinofile.<sup>68,69</sup>

Vasculita urticariană este idiopatică în majoritatea cazurilor, dar poate apărea și în contextul unor boli autoimune, infecții sau reacții post-medicamentoase. Boala reprezintă o reacție de hipersensibilitate de tip III în care complexe antigen-anticorp sunt depuse în lumenul vascular; această reacție determină activarea complementului și chemotaxia neutrofilelor. Mecanismele care stau la baza patogeniei, rămân

splenomegaly. *Erythropoietin* can successfully treat associated severe anemia.<sup>15</sup>

**Urticarial vasculitis** is a clinical and pathological entity characterized by recurrent episodes of urticaria with the histopathological features of leucocytoclastic vasculitis. The variety of skin lesions and extracutaneous manifestations occurring in these patients have led to a plethora of diagnostic appellations such as systemic lupus erythematosus-like syndrome, hypocomplementemic vasculitis, atypical erythema multiforme, urticaria with vasculitis, the hypocomplementemic-urticarial-vasculitis syndrome, urticarial vasculitis or venulitis.<sup>64</sup>

The exact frequency is not known because previous studies varied in their definitions of the condition, but the prevalence of vasculitis in biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria/angioedema has been reported to range from 2 to 50%.<sup>65,66,67</sup>

Clinically it is characterized by urticarial lesions that tend to be painful or to cause a burning sensation, last for more than 24 hours in a fixed location and resolve with purpura or postinflammatory hyperpigmentation. Urticarial vasculitis may be divided into normocomplementemic and hypocomplementemic variants. Both subsets can be associated with systemic symptoms (eg, fever, lymphadenopathy, arthralgias, abdominal pain, pulmonary or renal disease). The hypocomplementemic form more often is associated with systemic symptoms and an autoimmune disease.<sup>68,69,70</sup>

Confirmation of the diagnosis by a skin biopsy is important because the patients need to be investigated for evidence of autoimmune connective tissue disease, and of renal or other internal organ involvement. The biopsy of an urticarial lesion reveals evidence of small vessel damage, including swelling of endothelial cells, extravasation of red blood cells, fibrin deposition, a predominantly neutrophilic perivascular infiltrate with nuclear debris and occasional eosinophils.<sup>68,69</sup>

Urticarial vasculitis is idiopathic in most patients but can also occur in the context of autoimmune disorders, infections, or drug reactions. The disease is a type III hypersensitivity reaction in which antigen-

însă necunoscute. S-a propus intervenția TNF- $\alpha$ , IL-6 și IL-1 în medierea inflamației vasculare.<sup>71,72</sup>

Evoluția vasculitei urticariene este frecvent cronică; mortalitatea este scăzută, exceptând cazurile de afectare pulmonară sau renală.<sup>73,74</sup>

Scopul tratamentului este de a obține remisiuni de lungă durată cu cele mai reduse reacții adverse. Pentru pacienții ce prezintă doar afectare cutanată, antihistaminicele sau antiinflamatoarele nesteroidiene pot asigura remiterea simptomatologiei. Dacă acești agenți nu dau rezultate, se pot adăuga colchicina, hidroxichlorochina sau dapsona. Dacă toate aceste terapii au eșuat sau dacă pacientul are afectare sistemică, se are în vedere terapia sistemică cu glucocorticoizi sau alți agenți imunosupresori (incluzând metotrexat, azatioprină, ciclosporină, ciclofosamidă, micofenolat-mofetil, tacrolimus și imunoglobuline de administrare intravenoasă).<sup>73</sup> De asemenea s-au raportat răspunsuri favorabile la terapia cu agenți noi, incluzând rituximab, anakinra și etanercept.

## Concluzii

Boala Castleman trebuie diferențiată de limfoame sau hiperplazia reactivă a ganglionilor limfatici. Examenul histopatologic este esențial în obținerea unui diagnostic definitiv. Așa cum s-a raportat și în literatură, nu s-a observat niciodată transformarea formei localizate în forma multicentrică. Este posibil ca apariția vasculitei urticariene în cazul pacientului nostru să fie asociată bolii Castleman. Se poate presupune că plasmocitele, activate de un antigen necunoscut, au produs imunoglobuline policlonale, care au fost apoi depozitate în pereții vaselor mici cutanate, determinând activarea cascadei complementului și ducând la apariția vasculitei.

*Intrat în redacție: 7.04.2010*

antibody complexes are deposited in the vascular lumina; this reaction results in complement activation and chemotaxis of neutrophils. The mechanism(s) underlying the pathogenesis remains unknown. A role for tumour necrosis factor- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 has been proposed in mediating the vascular inflammation.<sup>71,72</sup>

The course of urticarial vasculitis is often chronic; mortality is low, unless renal or pulmonary disease occurs.<sup>73,74</sup>

The goal of treatment is to achieve long-term control with the least amount of toxicity. For patients with cutaneous involvement only, antihistamines or nonsteroidal anti-inflammatory drugs may provide symptomatic relief. If these agents do not work, colchicine, hydroxychloroquine, or dapsone may be added. If all other treatment modalities have failed or if the patient has systemic involvement, consider treatment with glucocorticoids or other systemic immunosuppressive agents (including methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, mycophenolate mofetil, tacrolimus and intravenous immunoglobulins).<sup>73</sup>

Response to newer agents, including rituximab, anakinra and etanercept has been reported.

## Conclusions

Castleman's disease must be distinguished from malignant lymph-node hyperplasia (malignant lymphoma) or reactive lymph-node hyperplasia. The histological exam is essential to obtain a definitive diagnostic. As reported in the literature, it was never observed the transformation of a localized form into a multicentric one. It is possible that the occurrence of urticarial vasculitis in our patient might be related to Castleman's disease. It can be hypothesized that plasma cells were triggered by unknown antigen(s) to produce polyclonal immunoglobulins, which were then deposited in the vessel walls in the skin, causing activation of the complement cascade and leading to the development of vasculitis.

*Received: 7.04.2010*

## Bibliografie/Bibliography

1. Beraldo S, Altavilla G, Bernante P, Pelizzo MR. – Castleman's disease as an uncommon cause of a neck mass. *Acta Oto-Laryngologica*, 2006; 126: 108-11.
2. Mehmet AS, Ibrahim K, Sohbet B, Mehmet S, Ercihan G. – Castleman's disease as an unusual neck mass: case report. *Ann Otol Rhinol Laringol* 2004;113:459-61
3. Castleman B, Towtie VW – Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No 40231, *N Engl J Med* 1954; 250: 1001-5
4. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. – Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9 (4): 822-30.
5. Flendrig JA. – Benign giant lymphoma: Clinicopathological correlation study. In: Clark RL, Cumly RW, eds. The Year Book of Cancer. Chicago: *Yearbook Medical Publishers*: 1970:296-9.
6. Keller AR, Hochholzer L, Casleman B. – Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29(3):670-83.
7. Newlon James L, Couch M, Brennan J. – Castleman's disease: Three case reports and a review of the literature. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal* 2007; 86: 414-8.
8. Ottaviani F, Galli J, Di Girolanmo S, Alniadori G. – Castleman's disease restricted to the parapharyngeal space. *J Otolaryngol* 1999;28:95-8.
9. Choi G, Lee U, Kim A, Choi JO. – Castleman's disease of the parotid gland. *J Otolaryngol* 1997; 26:319-21.
10. Yildirim H, Cihangiroglu M, Ozdemir H, Kabaalioglu A, Yekeler H, Kalender O. – Castleman's disease with isolated extensive cervical involvement. *Australasian Radiology* 2005; 49: 132-5.
11. Martino G, Cariati S, Tintisona O et al. – Atypical lymphoproliferative disorders: Castleman's disease. Case report and review of the literature. *Tumori* 2004; 90:352-355.
12. Belec L, Mohamed AS, Authier FJ et al. – Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood* 1999; 93:3643-53.
13. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. – POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1994; 97:543-53.
14. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. – The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998;128(8):657-62.
15. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. – The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: A report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85(3):706-17.
16. Waterston A, Bower M. – Fifty Years of Multicentric Castleman's Disease. *Acta Oncologica* 2004;43 (8): 698-704.
17. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. – Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61-7.
18. Wynia MK, Shapiro B, Kuvin JT, Skolnik PR. – Fatal Castleman's disease and pulmonary Kaposi's sarcoma in an HIV-seropositive woman. *AIDS* 1995;9:814-6.
19. Penfold CN, Cottrell BJ, Talbot R. – Neonatal giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) presenting in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991;29:110-1.
20. Katano H, Sata T. – An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 1999; 38:221-222.
21. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. – HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95: 1406-12.
22. Trento E, Castilletti C, Ferraro C, Lesnoni La Parola I, Mussi A, Muscardin L, Bordignon V, Antonio Mastroianni G, Ameglio F, Fluhr J, Cordiali-Fei P. – Human Herpesvirus 8 Infection in Patients With Cutaneous Lymphoproliferative Diseases. *Arch Dermatol.* 2005;141: 1235-42.
23. Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. – Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naïve B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001;97:2130-6. [Erratum, *Blood* 2001;97: 3678.
24. Casper C. – The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129:3-17.
25. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. – High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman's disease. *Blood* 2002;99(7): 2331-6.
26. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. – Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;86: 1276-80.
27. Oksenhendler E, Cazals-Hatem D, Schulz TF, et al. – Transient angiolymphoid hyperplasia and Kaposi's sarcoma after primary infection with human herpesvirus 8 in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338: 1585-90.
28. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. – High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000;96: 2069-73.



29. Dagna L, Broccolo F, Paties CT, et al. – A relapsing inflammatory syndrome and active human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 2005;353:156-63.
30. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, Nienhuis AW. – Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990;86: 592-9.
31. Beck JT, Hsu S-M, Wijdenes J, et al. – Alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994;330: 602-5.
32. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. – Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74: 1360-7.
33. Bha L, Sams HH, King LE. – Bullous Pemphigoid Associated With Castleman Disease. *Arch Dermatol* 2001; 137: 965.
34. Gili A, Ngan B, Lester R. – Castleman's disease associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25: 955-99.
35. Chorzelski T, Hashimoto T, Maciejewska B, Amagai M, Anhalt GJ, Jablonska S. – Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol* 1999;41: 393-400.
36. Wolff H, Kunte C, Messer G, et al. – Paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement in a woman with a mesenteric Castleman tumour. *Br J Dermatol* 1999;140: 313-6.
37. Wang J, Zhu X, Li R, Tu P, Wang R, Zhang L, Li T, Chen X, Wang A, Yang S, Wu Y, Yang H, Ji S – Paraneoplastic Pemphigus Associated With Castleman Tumor. *Arch Dermatol.* 2005;141: 1285-93.
38. Alizadeh H, Kristenssen J, Terafi H El, Malanin K. – Urticarial vasculitis and Castleman's disease. *JEADV* 2007, 21: 541-2.
39. Wang L, Bu D, Yang Y, Chen X, Zhu X. – Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet* 2004; 363: 525–31.
40. Kingsmore SF, Silva OE, Hall BD et al. – Presentation of multicentric Castleman's disease with sicca syndrome, cardiomyopathy, palmar and plantar rash. *J Rheumatol* 1993; 20: 1588–91.
41. Okuyama R, Harigae H, Moriya T, Kagatani S, Tagami H, Ichinohasama R, Aiba S. – Indurated nodules and plaques showing a dense plasma cell infiltrate as a cutaneous manifestation of Castleman's disease. *British Journal of Dermatology* 2007 156: 174–6.
42. Klein WM, Rencic A, Munshi NC, Nousari CH. – Multicentric plasma cell variant of Castleman's disease with cutaneous involvement. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 448–452.
43. Skelton HG, Smith KJ. – Extranodal multicentric Castleman's disease with cutaneous involvement. *Mod Pathol* 1998; 11: 93.
44. Kubota Y, Noto S, Takakuwa T et al. – Skin involvement in giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 778–80.
45. Sleater J, Mullins D. – Subcutaneous Castleman's disease of the wrist. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 174–8.
46. Masaru K, Shigeo N, Misa I, Kayoko M, Noriyuki S, Nobuhide M. – Lymphoid variant of hyaline vascular Castleman's disease containing numerous mantle zone lymphocytes with clear cytoplasm. *APMIS* 2005;113: 75–80.
47. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. – A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3: 1202-16.
48. Amin HM, Medeiros LJ, Manning JT, Jones D. – Dissolution of the lymphoid follicle is a feature of the HHV8+ variant of plasma cell Castleman's disease. *Am J Surg Pathol* 2003;27:91-100.
49. Lanier BJ, Cummings CW. – Giant lymphoid hyperplasia presenting as a highly vascularized parapharyngeal mass. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90(4):426-30.
50. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP – Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy *Clin Infect Dis* 2002; 35: 880-2.
51. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U – An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS, *N Engl J Med* 1999; 340: 1923-4.
52. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. – Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103: 1632-4.
53. Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, Waliuzzaman Z, Goldstein D, Rawlinson W. – Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003; 71: 399-403.
54. Strohal R, Tschachler E, Breyer S, et al. – Reactivation of Behcet's disease in the course of multicentric HHV8-positive Castleman's disease: long-term complete remission by a combined chemo/radiation and interferon-alpha therapy regimen. *Br J Haematol* 1998; 103: 788-90.
55. Nord JA, Karter D – Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 61-2.
56. Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G, Bai M. – Is interferon-a an active agent in Castleman's disease? *Ann Oncol* 1992;3: 85-6.

57. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. – Improvement in Castleman’s disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95: 56-61.
58. Corbellino M, Bestetti G, Scalomogna C, et al. – Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy *Blood* 2001; 98: 3473-5.
59. Ide M, Ogawa E, Kasagi K, Kawachi Y, Ogino T. – Successful treatment of multicentric Castleman’s disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol* 2003; 121: 818-9.
60. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. – Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003; 102: 2786-8.
61. Kofteridis DP, Tzagarakis N, Mixaki I, et al. – Multicentric Castleman’s disease: prolonged remission with anti CD-20 monoclonal antibody in an HIV-infected patient. *AIDS* 2004; 18: 585-6.
62. Lee FC, Merchant SH. – Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman’s disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53.
63. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. – Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75: 176-7.
64. McDuffie FC, Mitchell Sams W, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. – Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973; 48 : 340-8.
65. Phanuphak P, Kohler PF, Sandford RE. – Vasculitis in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 436-44.
66. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordon RE. – Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 103-7.
67. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. – Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 177-83.
68. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. – Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441-8.
69. Davis MDP, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. – Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 899-905.
70. Black AK. – Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 565-9.
71. D’Cruz DP, Wisniewski JJ, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. – Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and urticarial vasculitis. *J Rheumatol*. Sep 1995; 22(9): 1669-73.
72. Kano Y, Oihara M, Shiohara T. – Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134: 62-7.
73. Soter NA. – Urticarial venulitis. *Dermatologic Therapy*, 2000; 13: 400-8.
74. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. – The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 599-605.