


# Rzadkie choroby limfoproliferacyjne ujęte w 5. wersji klasyfikacji WHO

Rare lymphoproliferative disorders included in the 5<sup>th</sup> version of the WHO classification

Magdalena Anna Olszewska-Szopa 

Katedra i Klinika Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**\*Adres do korespondencji:**  
Magdalena Anna Olszewska-Szopa  
Katedra i Klinika Hematologii,  
Terapii Komórkowych  
i Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich  
wyb. Ludwika Pasteura 4, 50–367  
Wrocław  
e-mail: molszopa@gmail.com

Hematologia — Edukacja  
2024, tom 4, nr 1–2, 44–54  
Copyright © 2024 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Artykuł poświęcono nowo wyłonionej grupie chorób limfoproliferacyjnych, uwzględnionej w 5. klasyfikacji WHO. To zagadnienia medyczne z pogranicza obszaru specjalizacji hematologa. Dotyczą głównie chorób rzadkich oraz tych, których diagnozą i leczeniem zajmują się głównie specjaliści reumatolodzy. Pomimo braku charakteru klonalnego opisywanych limfoproliferacji, ich przebieg kliniczny może być agresywny, wymagając szybkiego wprowadzenia specjalistycznej terapii. Przede wszystkim jednak wyzwaniem pozostaje szybka i precyzyjna diagnoza. W artykule przedstawiono cechy kliniczne i laboratoryjne poszczególnych jednostek chorobowych, dokonano także przeglądu metod ich leczenia.

**Słowa kluczowe:** choroba Castlemana, choroby IgG4-zależne, choroby limfoproliferacyjne

## ABSTRACT

The article focuses on a newly identified group of lymphoproliferative disorders in the 5<sup>th</sup> edition of the WHO classification. These medical issues fall on the periphery of hematologists' daily practice, encompassing primarily rare diseases and those whose diagnosis and treatment fall within the purview of rheumatology specialists. Despite the non-clonal nature of the described lymphoproliferations, their clinical course can be aggressive, necessitating prompt implementation of specialized therapy. The primary challenge, however, lies in the swift and accurate diagnosis. The article delineates the clinical and laboratory features of individual disease entities and provides an overview of treatment methods.

**Keywords:** Castleman disease, IgG4-related disorder, lymphoproliferative disease

## WPROWADZENIE

Piąta klasyfikacja WHO (*World Health Organization*) w części poświęconej nowotworom limfoproliferacyjnym zawiera kilka chorób z pogranicza praktyki hematologicznej (tab. I). Niektóre z nich są znane już od dawna, ale pozostają przede wszystkim w spektrum zainteresowań reumatologa (jak toczeń układowy), inne pojęcia mają stosunkowo krótką historię (np. zaburzenia IgG4-zależne). Większość z tych problemów to choroby rzadkie i wyzwaniem jest już postawienie właściwej diagnozy. Łączy je nieklonalny charakter, choć klinicznie, a także w badaniach obrazowych, mogą przypominać nowotwory złośliwe. Anglojęzyczna zbiorcza nazwa tej grupy chorób — *tumour-like lesions with B predominance* — oddaje ich naturę, bowiem w utkaniu nieprawidłowej tkanki zwraca uwagę nadreprezentacja komórek z linii B.

**Tabela 1.** Nowo wyłoniona w klasyfikacji 5 WHO grupa chorób limfoproliferacyjnych (na podstawie Alaggio R, i wsp. 2002 [1])

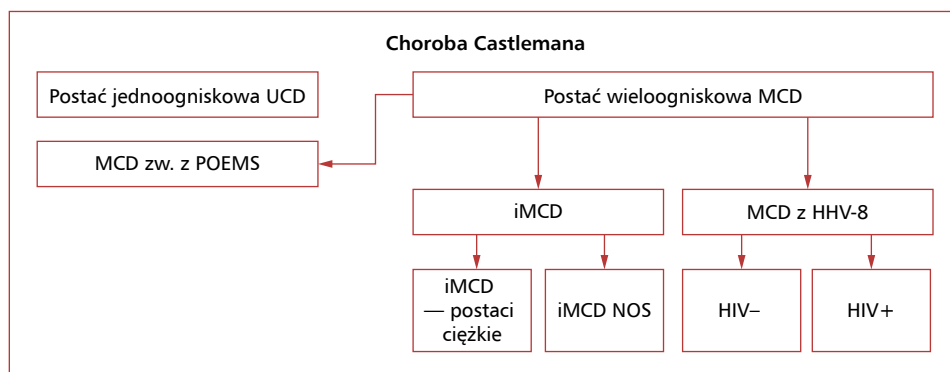
Pseudozłośliwe choroby rozrostowe z przewagą limfocytów B  
Jednoogniskowa postać choroby Castlemana  
Wieloogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana  
Wieloogniskowa choroba Castlemana związana z wirusem KSHV/HHV-8  
Choroba IgG4 zależna  
Reaktywne proliferacje bogate w limfocyty B, które mogą naśladować chłoniaki

HHV-8 — *human herpesvirus-8* [inna nazwa dla HHV-8 to herpeswirus mięsaka Kaposiego (KSHV)]; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

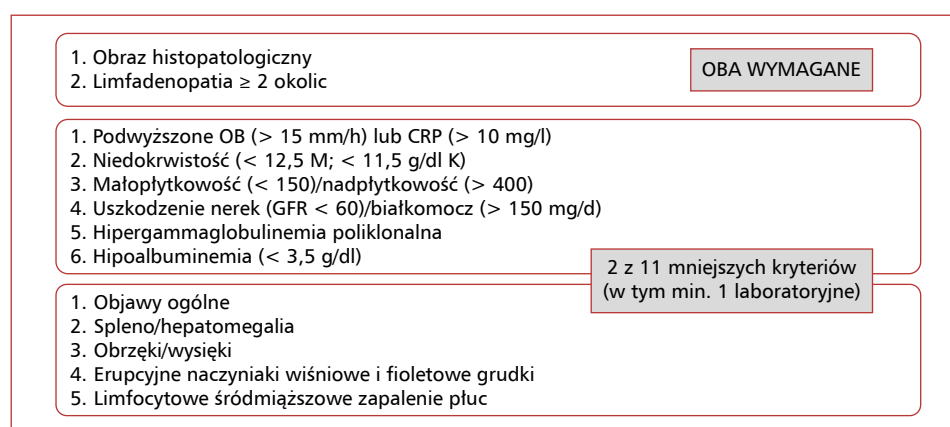
## CHOROBA CASTLEMANA

### Wstęp

Nieklonalny rozrost limfocytów, który w chorobie Castlemana (CD, *Castleman disease*) jest zlokalizowany głównie w węzłach chłonnych, może mieć charakter jednoogniskowy



**Rycina 1.** Podział kliniczny postaci choroby Castlemana (na podstawie Dispenzieri A, i wsp. 2020 [2]) HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki wirus opryszczki 8; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — wieloogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana; MCD (*multicentric Castleman disease*) — wieloogniskowa choroba Castlemana; NOS (*not otherwise specified*) — nieokreślona inaczej; UCD (*unicentric Castleman disease*) — jednoogniskowa choroba Castlemana



**Rycina 2.** Kryteria rozpoznania idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (oparte na Fajgenbaum D. i wsp. [7]) CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; OB — odczyn Biernackiego

(UCD, *unicentric Castleman disease*) lub wieloogniskowy (MCD, *multicentric Castleman disease*) [2]. W ramach wieloogniskowej CD wyróżnia się następujące postaci kliniczne: związaną z zakażeniem wirusem HHV-8, postać idiopatyczną, będącą elementem zespołu POEMS (ryc. 1).

## Epidemiologia

Jednoogniskowa choroba Castlemana dotyczy około 17 osób na 1 mln, postać wieloogniskową związaną z zakażeniem HHV-8 stwierdza się u 10 do 30 osób na 1 mln, natomiast postać idiopatyczną MCD rozpoznaje się u 7 na 1 mln osób [3, 4]. Pacjenci z jednoogniskową chorobą Castlemana są znacznie młodsi (średnio 30–40 lat) niż ci z postaciami wieloogniskowymi (średnio 50–60 lat) [2].

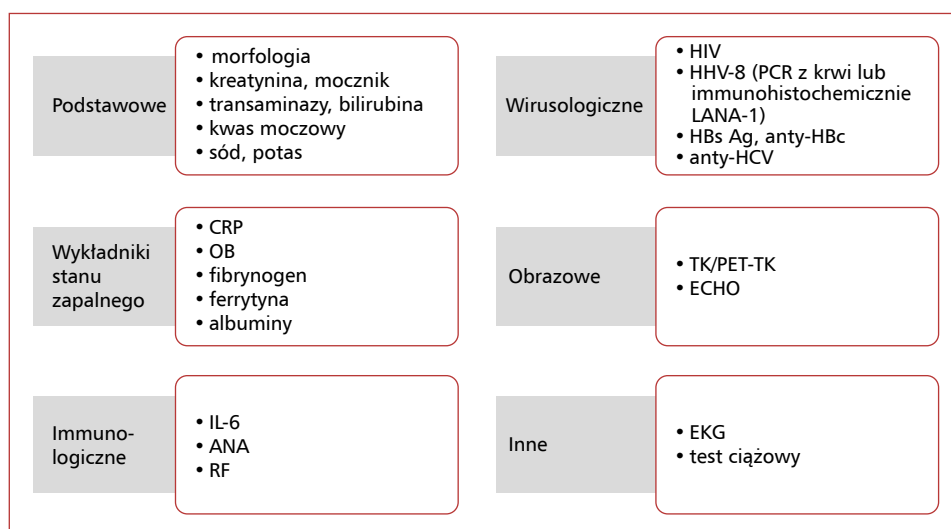
## Patofizjologia i czynniki ryzyka

W literaturze pojawiają się nieliczne dane świadczące o możliwym klonalnym charakterze postaci jednoogniskowej CD, stąd wydaje się, że proces ten może się wywodzić z komórek zrębu węzłów chłonnych [5, 6]. Nie ma dowodów na klonalne tło postaci wieloogniskowych. Uważa się, że u osób immunoniekompetyentnych, szczególnie

z zakażeniem wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) to HHV-8 inicjuje łańcuch procesów zapalnych prowadzących do rozwoju choroby Castlemana [2]. Za siłę napędową postaci idiopatycznej MCD uważa się interleukinę 6 (IL-6), ale jej stężenie nie jest zwiększone u wszystkich chorych, ponadto niestety nawet połowa pacjentów może nie odpowiedzieć na leczenie inhibitorami IL-6 [2]. Szczegółowy mechanizm rozwoju iMCD nie został dotąd poznany.

## Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania postaci jednoogniskowej choroby Castlemana jest obraz histologiczny zmienionego węzła chłonnego. W przypadku idiopatycznej MCD kryteria diagnostyczne są złożone, poza rozpoznaniem histopatologicznym i stwierdzeniem więcej niż jednego ogniska choroby konieczne jest wykazanie co najmniej dwóch tzw. kryteriów małych, w tym przynajmniej jednego w zakresie odchyłeń laboratoryjnych. Większość tak zwanych małych kryteriów to wykładniki stanu zapalnego, jaki toczy się w organizmie. Kryteria diagnostyczne dla postaci idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana umieszczono na rycinie 2.



**Rycina 3.** Proponowane badania wykonywane w toku diagnostyki wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana. Pogrubioną czcionką wyróżniono testy wymagane przez aktualnie obowiązujący program lekowy dla iMCD

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; OB — odczyn Biernackiego; IL-6 — interleukina-6; ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki herpeswirus-8; HBs-Ag (*hepatitis B surface antigen*) — antygen wirusa zapalenia wątroby typu B; anty HBc — przeciwciała przeciw białku rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B; anty-HCV (*antibodies to hepatitis C virus*) — przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C; TK — tomografia komputerowa; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową; EKG — elektrokardiografia

Diagnostyka iMCD polega głównie na wykluczeniu innych chorób zapalnych, w tym autoimmunologicznych oraz zakażeń i chorób nowotworowych. Proponowany zestaw badań diagnostycznych umieszczono na rycinie 3.

Diagnoza wieloogniskowej CD HHV-8+, poza rozpoznaniem histopatologicznym wymaga wykazania zakażenia wyżej wspomnianym wirusem. Można to zrobić za pomocą badania immunohistochemicznego z wycinka lub testu wykrywającego materiał genetyczny wirusa we krwi metodą PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy). U części pacjentów MCD HHV-8+ wykazuje się współistnienie zakażenia wirusem HIV.

### Diagnostyka różnicowa w obrębie choroby Castlemana i poza nią

Obecnie uważa się, że podziały histologiczne na warianty — nacyniowo-szklisty (HV, *hyaline vascular*), plazmocytozy (PC, *plasmacytic; plasma cell*) i mieszany — nie są tak istotne klinicznie, jak wcześniej zakładano dla wyboru terapii [8]. Wariant HV jest typowo stwierdzany w postaci jednoogniskowej, zaś PC — w postaciach wieloogniskowych. Uważa się, że bogatonacyniowy (*hypervascular*) obraz badania histopatologicznego w iMCD może wiązać się z agresywnym przebiegiem choroby, na przykład TAFRO (*patrz: „Potencjalne powikłania” oraz ryc. 2*) [2].

Różnorodny obraz histopatologiczny i brak klonalnych komórek w nacieku utrudnia diagnostykę różnicową z innymi chorobami zapalnymi, takimi jak choroba IgG4-zależna. Problematyczne może też być odróżnienie MCD od chorób limfoproliferacyjnych, szczególnie o indolentnym charakterze [2, 8]. Ponieważ postawienie precyzyjnej diagnozy

może być trudne nawet dla doświadczonego patologa, w razie wątpliwości co do rozpoznania warto zasięgnąć drugiej opinii. Ścisła współpraca klinicysty i patologa (w tym dostarczenie temu drugiemu możliwie wielu informacji) zwiększa szanse na szybsze postawienie trafnego rozpoznania. Ta „rada” dotyczy również pozostałych chorób omawianych w artykule i jest uniwersalna dla wszystkich chorób rzadkich.

### Obraz kliniczny i badania laboratoryjne

W postaci jednoogniskowej CD nie stwierdza się odchyień w badaniach laboratoryjnych. Według powszechnego przekonania w przypadku UMCD nie obserwuje się też objawów ogólnych, a dolegliwości pacjentów wiążą się z lokalizacją i wielkością guza. Retrospektywna analiza amerykańska pokazała jednak, że objawy ogólne (definiowane jako osłabienie, gorączki, poty nocne i zmęczenie) zgłaszało ponad 35% pacjentów z uMCD [9].

W postaci wieloogniskowej CD zwykle obserwowane są objawy ogólne (> 88% według wspomnianej wcześniej analizy Mukherjee) o różnym nasileniu. Ponieważ mimo toczącego się stanu zapalnego odchylenia w zakresie OB i CRP występują tylko u około 5% chorych, warto ocenić inne jego wykładniki [9].

### Potencjalne powikłania

Choć w większości przypadków przebieg CD ma charakter łagodny do umiarkowanego, to zdarzają się postaci agresywne. Objawy rozwijają się wówczas gwałtownie i mogą zagrażać życiu pacjentów. Postaci ciężkie wymagają

iMCD TAFRO <sup>1</sup>	Postać ciężka iMCD <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Małopłytkowość &lt; 10 × 10<sup>4</sup>/ul</li> <li>• Obrzęki i płyn w jamach ciała</li> <li>• Gorączka lub CRP &gt; 2 mg/dl</li> <li>• Organomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość z Hb &lt; 8 g/dl</li> <li>• Obrzęki i płyn w jamach ciała</li> <li>• ECOG ≥ 2</li> <li>• Zajęcie płuc</li> <li>• Niewydolność nerek: GFR &lt; 30 lub kreatynina &gt; 3</li> </ul>
<p>Konieczne stwierdzenie wszystkich wyżej wymienionych kryteriów i jednego z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność nerek z GFR &lt; 60, kreatyniną &gt; 1,3</li> <li>• Włóknienie szpiku lub hiperplazja megakariocytów</li> </ul>	<p>Konieczne stwierdzenie 2 z 5 wyżej wymienionych kryteriów</p>

**Rycina 4.** Kryteria rozpoznania ciężkiej postaci iMCD: TAFRO oraz według CDCN

<sup>1</sup>Kryteria rozpoznania TAFRO związanego z iMCD według Nishimura i wsp. 2021 [10]

<sup>2</sup>Kryteria postaci ciężkiej iMCD według CDCN: van Rhee i wsp. 2018 [8]

CDCN — *Castleman Disease Collaborative Network*; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — wieloogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana; TAFRO (*thrombocytopenia, anaemia, fever, renal dysfunction, organomegaly*) — małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka, niewydolność nerek, powiększenie narządów

szybkiego leczenia i uważnej obserwacji stanu chorych, a w razie braku poprawy — natychmiastowej zmiany terapii. Naukowcy japońscy oraz Międzynarodowa Grupa Robocza do spraw Choroby Castlemana (CDCN, *Castleman Disease Collaborative Network*) opracowali kryteria rozpoznania postaci ciężkich, które przedstawiono na rycinie 4.

U pacjentów z MCD około trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się nowotwory [11, 12], a w przypadku chorych z zakażeniem HIV ryzyko rośnie nawet kilkanaście razy [2]. Należą one, obok infekcji, do najczęstszych przyczyn zgonów [11]. Nieskuteczna terapia, w przypadku jednoogniskowej postaci CD może z czasem prowadzić do rozwoju mięsaka z komórek dendrytycznych grudki [13].

W idiopatycznej wieloogniskowej postaci choroby Castlemana zdarzają się powikłania autoimmunologiczne, takie jak anemia autoimmunohemolityczna, małopłytkowość immunologiczna, uszkodzenie nerek, płuc, *miastenia gravis* i inne [14].

## Rokowanie

10-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) obserwuje się u ponad 93% pacjentów z postacią jednoogniskową CD po radykalnym zabiegu chirurgicznym [15]. Szacunki dotyczące 5-letniego OS mówią o ponad 90% dla postaci iMCD [16] i 77–90% dla postaci związanej z zakażeniem HHV-8 [17, 18].

## Leczenie

W przypadku **choroby jednoogniskowej** diagnostyczne wycięcie zmiany węzłowej może być jednocześnie metodą leczniczą. To właśnie chirurgia jest podstawowym narzędziem terapeutycznym w UCD. W sytuacjach, gdy na przykład z powodu trudnej lokalizacji nie można usunąć

konglomeratu węzłów zabiegowo, metodą drugiego wyboru jest radioterapia [8].

W postaciach **wieloogniskowych** związanych z zakażeniem wirusem **HHV-8** opiekę nad pacjentem sprawują głównie specjaliści chorób zakaźnych. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii jest rytuksymab, a w przypadku współistniejącego zakażenia wirusem HIV niezbędna jest równoczesna terapia antyretrowirusowa.

W przypadku stwierdzenia **choroby Castlemana związanej z zespołem POEMS** stosuje się terapie dedykowane zespołom plazmocytowym [19].

Terapia **idiopatycznej wieloogniskowej postaci choroby Castlemana** w ostatnich latach uległa radykalnej zmianie. Historycznie stosowano schematy chemioterapii dedykowane głównie chłoniakom indolentnym. Obecnie, zgodnie ze stanowiskiem ekspertów CDCN, niezależnie od typu histologicznego należy stosować w pierwszym rzędzie inhibitory interleukiny 6 (anty IL-6) [8]. Terapia skierowana przeciw interleukinie 6 jest z założenia bezterminowa, a leki (zależnie od stosowanego preparatu) podaje się co 2 lub 3 tygodnie, drogą dożylną. W Polsce od 2022 roku leczenie iMCD prowadzi się w ramach programu lekowego (załącznik B.131 programu lekowego).

Po wdrożeniu terapii, w ciągu pierwszych tygodni należy się spodziewać ustąpienia objawów ogólnych i poprawy w zakresie odchyleń laboratoryjnych. Natomiast widoczna redukcja rozmiarów guza jest obserwowana dopiero po kilku, a nawet kilkunastu miesiącach [20].

W przypadkach o objawowym przebiegu klinicznym zaleca się w początkowym okresie dodatkowo glikokortykosteroidy celem uzyskania szybszej kontroli choroby. Dawka glikokortykosteroidów ustalana jest indywidualnie, tym większa, im bardziej nasilone są objawy. Pacjentów z obrazem ciężkiej postaci iMCD należy obserwować szczególnie uważnie w początkowych tygodniach leczenia,

**Tabela 2.** Możliwości terapeutyczne w różnych postaciach choroby Castlemana (na podstawie Dispenziera A. i wsp. 2020 [2] i Mukherjee S. i wsp. 2022 [3])

	UCD	iMCD	MCD zw. z POEMS	HHV-8-MCD
Terapia I rzutu	Miejscowo: chirurgiczne radioterapia	Terapia anti-IL-6: siltuksymab +/- GKS tocilizumab <sup>a</sup> +/- GKS	Radioterapia Terapia stosowana w dyskrazjach plazmocytowych	Rytuksymab Dla HIV+: dodatkowo terapia antyretrowirusowa
Terapia w kolejnych liniach	Ponownie miejscowo	Rytuksymab Cyklosporyna Sirolimus IVIg IMiDs TCP Bortezomib R-CVP/R-CHOP	Jak wyżej	Etopozyd Interferon Doksorubicyna (postać liposomalna)

<sup>a</sup>Tocilizumab nie ma rejestracji w leczeniu choroby Castlemana w Europie

UCD (*unicentric Castleman disease*) — jednoogniskowa postać choroby Castlemana; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — idiopatyczna wieloogniskowa postać choroby Castlemana; HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki wirus opryszczki 8; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; GKS — glikokortykosteroidy, IVIG — immunoglobuliny, IMiDs — leki immunomodulujące; TCP — talidomid, cyklofosfamid, prednizon, R-CVP — rytuksymab, winblastyna, cyklofosfamid, prednizon; R-CHOP — rytuksymab, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon

a w razie braku satysfakcjonującej odpowiedzi rozważyć szybką zmianę terapii. Brak odpowiedzi może wskazywać na konieczność weryfikacji rozpoznania, zdarza się bowiem, że u takich chorych stwierdza się chłoniaka nieziarniczego.

Potencjalnym predyktorem odpowiedzi na zastosowanie siltuksymabu w wieloogniskowej postaci MCD jest ocena spadku stężenia CXCL 13 w surowicy (ligand chemokiny 13). Zjawisko to powinno być widoczne już w ósmym dniu od wdrożenia leczenia [21]. Możliwość tak szybkiej oceny skuteczności terapii wydaje się szczególnie przydatna dla monitorowania leczenia iMCD o ciężkim przebiegu.

Różne sposoby leczenia poszczególnych postaci choroby Castlemana przedstawiono w tabeli 2.

## CHOROBA IGG4-ZALEŻNA

### Definicja

Na pojęcie to składa się zespół chorób zapalnych powstających na podłożu systemowych zaburzeń immunologicznych. Choć od czasu pierwszego opisu, dokonanego dwadzieścia lat temu, wiedza o problemie znacząco się poszerzyła, to szczególnie w zakresie patofizjologii pozostaje jeszcze wiele do odkrycia.

### Epidemiologia

Rzeczywista częstość występowania choroby IgG4-zależnej nie jest znana z powodu wciąż niewielkiej wiedzy na temat choroby i stosunkowo powolnego przebiegu klinicznego. Wydaje się, że występuje ona częściej u mężczyzn, rozpoznawana jest zwykle w 5.–6. dekadzie życia [22, 23].

### Patofizjologia i czynniki ryzyka rozwoju choroby

Mechanizm rozwoju choroby nie został jeszcze dobrze poznany. Wydaje się, że istotną rolę odgrywa prezentacja antygenów przez limfocyty B lub plazmablasty cytotoksycznym limfocytom T wykazującym ekspresję CD4+. Prowadzi to między innymi do zwiększenia stężenia IgG4 oraz

odsetka plazmablastów z ekspresją IgG4 we krwi [24, 25]. Co ciekawie, w warunkach fizjologicznych przeciwciała IgG4 mają działanie przeciwwzapalne.

Jedynym potwierdzonym czynnikiem ryzyka dla niektórych postaci choroby IgG4-zależnej jest palenie papierosów [26].

### Kryteria rozpoznania

Do rozpoznania choroby IgG4-zależnej powinny być spełnione warunki kliniczne, radiologiczne, serologiczne i histopatologiczne. Podstawą w tym procesie jest rozpoznanie histopatologiczne, uzupełnione o pozostałe elementy diagnostyczne. Podobnie jak w przypadku choroby Castlemana, niezbędne jest pobranie wężła chłonnego lub reprezentatywnego fragmentu tkanki chłonnej, ponieważ obraz histologiczny bywa trudny w interpretacji. W związku z powyższym ścisła współpraca klinicyisty i patologa pozwala zwiększyć szanse na postawienie właściwej diagnozy. W przypadku wątpliwości warto sięgnąć po kryteria zawarte w wytycznych międzynarodowego grona ekspertów [27]. Przedstawiono je w tabeli 3.

W ostatnich latach zauważono, że ocena IgG4 we krwi jest mało wiarygodna z uwagi na istotny odsetek zarówno wyników fałszywie ujemnych, jak i fałszywie dodatnich. Badanie cytometrii krwi obwodowej wykrywające krążące we krwi plazmablasty cechuje się większą wartością diagnostyczną [28].

### Obraz kliniczny

Objawy choroby zależne są od tego, jakie narządy zostają dotknięte procesem zapalnym. W kryteriach z tabeli 5 wymieniono najbardziej typowe lokalizacje choroby IgG4-zależnej, ale może ona objąć niemal każdy narząd. W wielu przypadkach choroba ma charakter jednoogniskowy lub ograniczony, ale może również przyjąć przebieg systemowy i dotyczyć wielu narządów. Stan zapalny prowadzi do organomegalii lub utraty funkcji zajętego narządu. Najczęściej obserwowane postaci kliniczne wraz z typowymi lokalizacjami przedstawiono na rycinie 5.

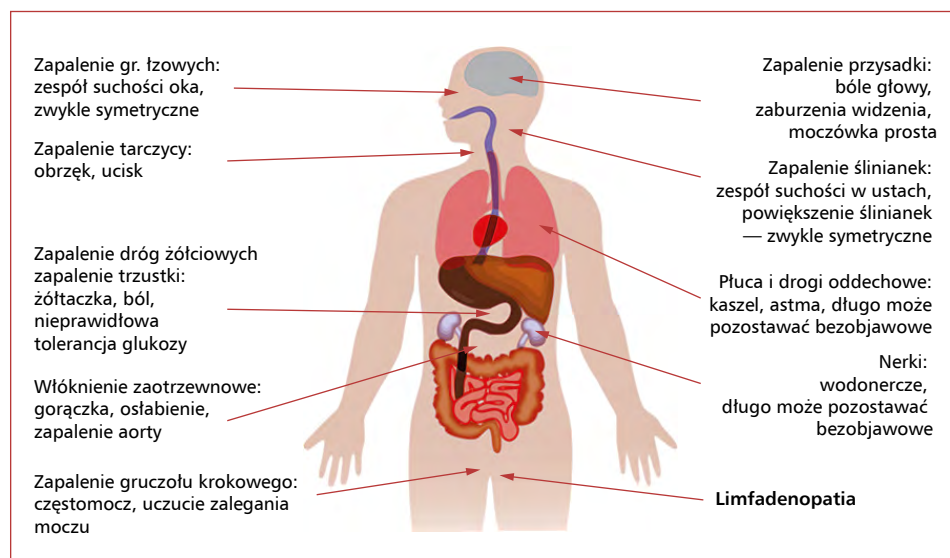
**Tabela 3.** Kryteria diagnostyczne dla choroby IgG-4 zależnej według zaleceń Towarzystw Reumatologicznych Amerykańskiego i Europejskich [27]

Kryterium wyjściowe	
Charakterystyczne cechy zajęcia typowych narządów <sup>1</sup> wykazane klinicznie lub obrazowo	
Kryteria negatywne <sup>1</sup>	Kryteria pozytywne <sup>2</sup>
<p>Kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka</li> <li>brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy</li> </ul> <p>Serologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leukopenia</li> <li>małopłytkowość</li> <li>eozynofilia</li> <li>krioglobulinemia</li> <li>autoprzeciwciała o wysokiej specyficzności</li> </ul> <p>Obrazowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>podejrzanie choroby nowotworowej</li> <li>splenomegalia</li> <li>dynamiczna progresja zmian</li> <li>zmiany w kościach długich — choroba Erdheim-Chestera</li> </ul> <p>Inne rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloogniskowa choroba Castlemana</li> <li>choroba Crohna</li> <li>choroba Hashimoto</li> </ul> <p>Histopatologiczne zmiany nietypowe dla choroby IgG4 zależnej</p>	<p>Immunocytologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność komórek IgG4+</li> </ul> <p>Obustronne (możliwe niesymetryczne) zajęcie gruczołów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łzowych</li> <li>ślinianek</li> </ul> <p>Widoczne w badaniu klinicznym lub obrazowym</p> <p>W obrębie klatki piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>masa miękkotkankowa</li> <li>zmiany śródmiąższowe płuc</li> </ul> <p>Trzustka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozlane powiększenie trzustki</li> <li>zmiany w drogach żółciowych</li> </ul> <p>Nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jedno lub obustronne pogrubienie ścian miedniczek nerkowych</li> <li>zmiany gęstości kory nerek w tomografii komputerowej</li> </ul> <p>Zaostrzewnowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>włóknienie zaostrzewnowe</li> <li>okołoaoortalny stan zapalny</li> </ul>

<sup>1</sup>Typowe dla choroby IgG4 zależnej narządy: gałki oczne, ślinianki, płuca, trzustka, przewody żółciowe, nerki, aorta, okolica zaostrzewnowa, tarczycza

<sup>2</sup>Wykazanie poniższych zmian zmniejsza prawdopodobieństwo rozpoznania choroby IgG4-zależnej

<sup>3</sup>Wykazanie poniższych zmian wiąże się z większym prawdopodobieństwem rozpoznania choroby IgG4-zależnej

**Rycina 5.** Przykładowe lokalizacje i postaci kliniczne choroby IgG4-zależnej

Choć choroba IgG4-zależna ma charakter zapalny, to objawy z grupy B, takie jak gorączka i utrata wagi są bardzo rzadkie. Jeśli się je stwierdza, to należy myśleć o innej przyczynie problemów pacjenta.

### Badania laboratoryjne

W procesie stawiania diagnozy stężenie IgG4 jest niespecyficznym i mało czułym markerem. Ma natomiast

znaczenie w monitorowaniu odpowiedzi, jego normalizacja pomaga prognozować dłuższy czas wolny od nawrotu [29]. Ocena odsetka plazmablastów we krwi metodą cytometrii zyskuje w ostatnim czasie na znaczeniu na etapie stawiania rozpoznania [28]. Nierzadko chorobie towarzyszy eozynofilia oraz lub zwiększone stężenie IgE we krwi [30]. W niektórych przypadkach można zaobserwować zwiększone OB (wiążane z hipergammaglobulinemią), natomiast rzadko stwierdza się u pacjentów z chorobą IgG4-zależną

**Tabela 4.** Odchylenia laboratoryjne, które można stwierdzić w chorobie IgG4-zależnej

Hipergammaglobulinemia
Hipokomplementemia
Zwiększone stężenie IgE
Eozynofilia
Możliwy wzrost odczynu Biernackiego
Zwiększony odsetek plazmablastów w cytometrii krwi obwodowej
IgG4 o różnych wartościach

wzrost CRP. Zależnie od lokalizacji choroby można wykazać laboratoryjne cechy niewydolności zajętego narządu. Przykładowe odchylenia laboratoryjne stwierdzone w chorobie IgG4-zależnej wymieniono w tabeli 4.

### Potencjalne powikłania

Podobnie jak w przypadku innych zaburzeń układu immunologicznego i chorób o charakterze zapalnym, pacjenci z chorobą IgG4-zależną są prawdopodobnie bardziej narażeni na rozwój nowotworów. Ryzyko to, według niektórych źródeł, jest szczególnie istotne dla chłoniaków i nowotworów trzustki [31], jednak dane nie są jednoznaczne.

### Rokowanie

Z uwagi na heterogeny obraz kliniczny trudno ocenić uśrednione rokowanie dla całej grupy chorób IgG4-zależnych. Mają one charakter nawrotowy, a czynnikami sprzyjającymi nawrotom są prawdopodobnie wieloogniskowość choroby, duże wyjściowe stężenie IgG4 we krwi oraz znaczna eozynofilia [32, 33].

### Diagnostyka różnicowa

W toku diagnostyki choroby IgG4-zależnej należy wziąć pod uwagę między innymi chorobę Castlemana. Cechy kliniczne i laboratoryjne, których ocena pomaga zróżnicować oba stany kliniczne, zostały porównane w tabeli 5. Obie te choroby wymagają różnicowania z nowotworami zarówno o charakterze litym, jak i rozrostami limfoproliferacyjnymi. Należy również brać pod uwagę inne procesy zapalne, szczególnie problemy autoimmunologiczne, takie jak na przykład zespół Sjogrena czy sarkoidoza [24].

### Leczenie

Wczesne postawienie rozpoznania i skuteczne wdrożenie terapii odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu trwałemu uszkodzeniu zajętych narządów. Terapia pierwszego wyboru, analogicznie do wielu innych schorzeń autoimmunologicznych, polega na stosowaniu glikokortykosteroidów. Leczenie rozpoczyna się od dawki w zakresie 0,5–1 mg/kg/dobę przez kilka tygodni (średnio 2 do 4 tygodni), którą następnie stopniowo się redukuje, aż do całkowitego odstawienia [34].

Chociaż przerwanie terapii może być związane z ryzykiem nawrotu choroby IgG4-zależnej, brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia podtrzymującego. Wydaje się, że duże początkowe stężenie IgG4 we krwi oraz wieloogniskowa lokalizacja choroby predysponują do nawrotów.

W przypadku zajęcia trzustki należy uwzględniać większe ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Najczęstszą dla tych leków alternatywą jest **rytuksymab**, skuteczny zarówno w fazie indukcji remisji, jak i w opanowywaniu zaostrzeń, które mogą wystąpić już w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy po wcześniejszym jego zastosowaniu. Inne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid czy metotreksat stosuje się ze zmiennymi efektami. Zwykle nie pozwalają one na uniezależnienie pacjenta od glikokortykosteroidów. Trwają badania z użyciem innych leków dedykowanych hematologicznym chorobom rozrostowym, do których należą między innymi przeciwciała skierowane przeciw CTLA4 czy SLAMF7 [34].

## REAKTYWNE PROLIFERACJE BOGATE W LIMFOCYTY B, KTÓRE MOGĄ NAŚLADOWAĆ CHŁONIAKI

Obraz histologiczny trudny do odróżnienia od klonalnych limfoproliferacji można zaobserwować w różnych infekcjach wirusowych i chorobach autoimmunologicznych. Niżej przedstawiono opis wybranych jednostek chorobowych, jednak należy mieć świadomość, że ich liczba jest znacznie większa.

### Limfadenopatia związana z zakażeniem wirusem Epsteina i Barr

Zakażenie wirusem Epsteina i Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) dotyka około 95% ludzi na różnych etapach życia. Zazwyczaj przebiega ono bezobjawowo lub skąpoobjawowo, ale u niektórych chorych przybiera formę zespołu symptomów zwanych mononukleozą. Mononukleozą dotyka głównie nastolatków i młodych dorosłych objawiając się między innymi: bólem gardła, gorączką, zmęczeniem i limfadenopatią, czasami też splenomegalią. Postępowanie w przypadku tej infekcji jest zazwyczaj objawowe. Warto podkreślić, że u pacjentów immunokompetentnych istnieje ryzyko gwałtownego przebiegu choroby.

Zakażenie wirusem EBV jest najczęstszą latentną infekcją wirusową na świecie, a głównym rezerwuarem wirusa są komórki pamięci. Choroby limfoproliferacyjne związane z EBV mogą dotyczyć zarówno limfocytów B, jak i T, oraz komórek NK [35].

### Przewlekłe aktywne zakażenie EBV (CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus infection)

W nielicznych przypadkach zakażenie EBV nie ustępuje w ciągu kilku tygodni, dochodzi do przewlekłego zapalenia

**Tabela 5.** Zestawienie typowych cech klinicznych i laboratoryjnych wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana oraz choroby IgG4-zależnej

	iMCD	Choroba IgG4-zależna
Średni wiek w chwili zachorowania	50–60 lat	50–60 lat
Płeć	Dane rozbieżne	Częściej mężczyźni
CRP	↑ lub →	→
OB	↑ lub →	→ lub ↑
Duże stężenie immunoglobulin, w tym IgA	Typowe	Bardzo nietypowe
Krążące plazmablasty o fenotypie CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>-</sup> CD38 <sup>hi</sup>	Nie	Charakterystyczne
Eozynofilia	Nie	Możliwe
Stężenie IgG4 w surowicy	↑ lub →	↑ lub →
Oslabienie, zmęczenie	Typowe	Nietypowe
Gorączka	Możliwa	Nie
Zajęcie węzłów chłonnych	Zawsze	Okolo 60%
Zajęcie gałek ocznych, trzustki, ślinianek	Bardzo nietypowe	Typowe
Zmiany aktywne w PET-TK	Tak	Tak
Historia atopii	Nietypowe	Ponad 60%

CRP (*C-reactive protein*) — białko ostrej fazy; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana; OB — odczyn Biernackiego; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

wątroby, utrzymuje się hepatosplenomegalia i limfadenopatia, oraz nawracają stany gorączkowe. Kryteria diagnostyczne (konieczne jest spełnienie wszystkich czterech) wymieniono w tabeli 6.

W przypadku pacjentów w Europie i USA, choroba CAEBV dotyka zarówno limfocytów z linii B, jak i T, podczas gdy w Azji obejmuje prawie wyłącznie linie T komórkową. Średni wiek pacjentów z przewlekłym aktywnym zakażeniem EBV wynosi 23 lata [37]. Bez odpowiedniego leczenia istnieje duże ryzyko rozwoju ciężkich infekcji oportunistycznych, zespołu hemofagocytowego, niewydolności wielonarządowej lub nowotworów limfoproliferacyjnych pochodzących z linii B, T lub NK [37].

Jedyną uznaną za skuteczną, chociaż obciążoną dużym ryzykiem powikłań, metodą leczenia jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych [38].

### Progresywna transformacja centrów germinalnych

W przebiegu tego problemu klinicznego zmiany z reguły ograniczają się do pojedynczego węzła lub jednej okolicy, bardzo rzadko przyjmują obraz choroby uogólnionej [39]. Ponieważ naciek w węzle chłonnym ma charakter izolowany, czasem może być niewidoczny w rutynowym badaniu histopatologicznym [40]. Zaburzenie to jest stwierdzane przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych, wśród pacjentów dominuje płeć męska (M:K 3:1) [41]. Zaobserwowano, że relatywnie często u pacjentów z progresywną transformacją centrów germinalnych stwierdza się w wywiadzie, a czasem równolegle, nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina [42]. Nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka rozwoju chłoniaków niezłazniczych [43]. Przebieg kliniczny jest z reguły bardzo stabilny, możliwe są również samoistne remisje. Pacjenci z progresywną transformacją centrów germinalnych nie wymagają terapii. Zwykle zaleca się kontrole kliniczne co kilka miesięcy, a skierowanie na kolejne badania obrazowe i inwazyjne uzależnione jest od przebiegu klinicznego.

**Tabela 6.** Kryteria diagnostyczne dla przewlekłego CAEBV według WHO 2017 [36]

1. Objawy kliniczne mononukleozy trwające > 3 miesiące	2. Histologiczne wykładniki uszkodzenia narządowego
3. Badanie krwi wykazujące EBV DNA (> 10 <sup>2.5</sup> kopii/μg DNA)	4. Wykazanie EBV-RNA w zajętych tkankach

Oraz wykluczenie jako tła problemów klinicznych: nowotworu, zaburzeń autoimmunologicznych niedoborów odporności u pacjenta

CAEBV (*chronic active Epstein-Barr virus infection*) — przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina i Barr; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

**Tabela 7.** Przykładowe przyczyny reumatologiczne i autoimmunologiczne uogólnionej limfadenopatii, na podstawie Abba i wsp. [46]

Toczeń układowy	Sarkoidoza
Reumatoidalne zapalenie stawów	Reakcje na leki
Zespół Sjögrena	Choroba posurowicza
Zapalenie skórnomięśniowe	

### Limfadenopatia autoimmunologiczna

W chorobach autoimmunologicznych często obserwuje się, przynajmniej okresowo, limfadenopatię. W tabeli 7 wymieniono przykładowe choroby będące immunologicznym tłem uogólnionej limfadenopatii. Dla przykładu, w przypadku toczenia układowego problem dotyczy co trzeciego pacjenta [44]. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych może wyprzedzać rozwój chorób reumatologicznych. Szacuje się, że u nawet do 20% pacjentów z niewyjaśnioną limfadenopatią w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy ujawni się reumatoidalne zapalenie stawów [45].

### Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome)

Ta rzadka choroba wrodzona została pierwszy raz opisana w latach 90. XX wieku. Dotychczas zidentyfikowano ponad 300 rodzin nią obciążonych [47].



**Tabela 8.** Proponowane badania w diagnostyce różnicowej limfadenopatii

Laboratoryjne	Obrazowe	Inne
Morfologia z rozmazem maszynowym i mikroskopowym	TK jamy brzusznej i miednicy	Biopsja chirurgiczna z badaniem immunohistochemicznym
Cytometria krwi obwodowej w wybranych sytuacjach	TK klatki piersiowej	
Wykładniki stanu zapalnego: CRP, OB, prokalcytonina, LDH	PET/TK w wybranych sytuacjach	Badania genetyczne wycinka tkanki chłonnej w razie wątpliwości diagnostycznych
Badania w kierunku infekcji: HIV, CMV, EBV, toxoplazma i inne zależnie od wywiadu	USG węzłów chłonnych	Dokładny wywiad dotyczący między innymi przyjmowanych leków i podróży w ostatnich miesiącach
Badania w kierunku układowych chorób autoimmunologicznych, w tym: panel ANA, RF, anty dsDNA		Wywiad obejmujący choroby występujące w rodzinie
Markery onkologiczne w wybranych sytuacjach		

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; OB — odczyn Biernackiego; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; IL-6 — interleukina-6; ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; dsDNA — przeciwciała przeciw dwuniciowego DNA; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus ludzkiego niedoboru odporności; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina i Barr; CMV — cytomegalowirus; TK — tomografia komputerowa; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową; USG — badanie ultrasonograficzne

U jej podłoża leży zwykle mutacja genu FAS, regulującego drogę apoptotyczną. Do objawów klinicznych należą: limfadenopatia, hepatosplenomegalia, immunologiczne cytopenie. U pacjentów z ALPS obserwuje się zwiększone ryzyko chorób limfoproliferacyjnych [47]. W terapii wykorzystuje się różne leki immunosupresyjne, między innymi inhibitory mTOR [48]. Opcją terapeutyczną jest też allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych [49].

### **Kwitnąca reaktywna grudkowa hiperplazja limfoidalna podobna do chłoniaka żeńskich dróg rodnych**

Potocznie bywa nazywana pseudochłoniakiem. To bardzo rzadko stwierdzany problem kliniczny, opisany pierwszy raz w 1985 roku. Dotyczy kobiet w szerokim spektrum wiekowym (od 19. do ponad 60. r.ż.), lokalizuje się on prawie wyłącznie w szyjce macicy. Obraz w badaniu przedmiotowym może się wahać od zmiany koloru lub faktury ściany szyjki do polipa.

Obecność hiperplazji może predysponować do krwawień z dróg rodnych, jednak czasami jest również diagnozowana przypadkowo podczas rutynowego badania ginekologicznego u pacjentek bezobjawowych. Przebieg kliniczny zwykle jest bardzo łagodny, podczas gdy histologicznie hiperplazja może przypominać chłoniaki nie-Hodgkina, również te o agresywnym charakterze. Opisywano sporadyczne przypadki klonalnych zaburzeń molekularnych w nacieku, takich jak rearanżacje IGHV czy Bcl-6 [50, 51].

## **PODSUMOWANIE**

W niniejszej pracy przedstawiono rzadkie choroby nienowotworowe, które zostały uwzględnione w 5. edycji klasyfikacji WHO i mogą stanowić wyzwanie w praktyce klinicznej hematologa. Poprawne postawienie diagnozy jest kluczowe dla uniknięcia potencjalnie poważnych powikłań. Podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, ustalenie właściwej diagnozy może być zadaniem trudnym, jednak samo posiadanie wiedzy na temat możliwości ich wystąpienia zwiększa szanse na skuteczne leczenie. W tabeli 8 zamieszczono proponowane badania używane w diagnostyce różnicowej limfadenopatii.

## **Informacje o artykule i deklaracje**

### **Wkład autorski**

Całość prac wykonała Magdalena Olszewska-Szopa.

### **Finansowanie**

Nie dotyczy.

### **Podziękowania**

Doświadczenie zdobyte w trakcie pracy klinicznej w ośrodku macierzystym oraz wiedza uzyskiwana w ramach prac w Europejskim Panelu Ekspertów do spraw choroby Castlemana pomogły autorce w pracy nad tym artykułem.

### **Konflikt interesów**

Granty pokrywające koszty podróży i opłat konferencyjnych oraz otrzymane honoraria od firm EusaPharma i Roche.

## **PIŚMIENICTWO**

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–1748, doi: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2).
- Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020; 135(16): 1353–1364, doi: [10.1182/blood.2019000931](https://doi.org/10.1182/blood.2019000931), indexed in Pubmed: [32106302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106302/).
- Mukherjee S, Martin R, Sande B, et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 359–367, doi: [10.1182/bloodadvances.2021004441](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441), indexed in Pubmed: [34535010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535010/).
- Dunn R, Jariwal R, Venter F, et al. HHV-8-associated multicentric Castleman disease, a diagnostic challenge in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and fever. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022; 10: 23247096221097526, doi: [10.1177/23247096221097526](https://doi.org/10.1177/23247096221097526), indexed in Pubmed: [35549932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549932/).
- Chang KC, Wang YC, Hung LY, et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol*. 2014; 27(6): 823–831, doi: [10.1038/modpathol.2013.202](https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.202), indexed in Pubmed: [24201121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201121/).
- Singh KI, Gollapudi S, Kumar J, et al. Case report: Castleman disease with an associated stromal spindle cell proliferation, PDGFRB mutation and p53 expression: clonal origins of a rare disease. *Front Oncol*. 2022; 12: 857606, doi: [10.3389/fonc.2022.857606](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.857606), indexed in Pubmed: [35494027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494027/).
- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1646–1657, doi: [10.1182/blood-2016-10-746933](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933), indexed in Pubmed: [28087540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087540/).
- van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric

- Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1646–1657, doi: [10.1182/blood-2016-10-746933](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933), indexed in Pubmed: [28087540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087540/).
9. Mukherjee S, Martin R, Sande B, et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 359–367, doi: [10.1182/bloodadvances.2021004441](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441), indexed in Pubmed: [34535010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535010/).
  10. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2021; 96(10): 1241–1252, doi: [10.1002/ajh.26292](https://doi.org/10.1002/ajh.26292), indexed in Pubmed: [34265103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265103/).
  11. Ahuja K, Goudar R. Castleman disease: a population based study using the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results program. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 12114–12115, doi: [10.1182/blood-2022-160303](https://doi.org/10.1182/blood-2022-160303).
  12. Mukherjee S, Kanhai K, Kauffman D, et al. Organ dysfunction, thrombotic events and malignancies in patients with idiopathic multicentric castleman disease: a population-level US health claims analysis. *Leukemia*. 2022; 36(10): 2539–2543, doi: [10.1038/s41375-022-01690-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01690-2), indexed in Pubmed: [36175555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175555/).
  13. Molacek J, Treska V, Skalicky T, et al. Unicentric form of Castleman's disease, pitfalls of diagnosis and surgical treatment. *Front Oncol*. 2023; 13: 1057683, doi: [10.3389/fonc.2023.1057683](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1057683), indexed in Pubmed: [36793610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36793610/).
  14. González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62(4): 1426–1435, doi: [10.1093/rheumatology/keac481](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac481), indexed in Pubmed: [35997567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997567/).
  15. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012; 255(4): 677–684, doi: [10.1097/SLA.0b013e318249dcdc](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318249dcdc), indexed in Pubmed: [22367441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367441/).
  16. Sitenga J, Aird G, Ahmed A, et al. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018; 9: 35–41, doi: [10.2147/PROM.S140011](https://doi.org/10.2147/PROM.S140011), indexed in Pubmed: [29391839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391839/).
  17. Rasmussen C, Gérard L, Fadlallah J, et al. Higher rate of progression in HIV- than in HIV+ patients after rituximab for HHV8+ multicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2023; 7(18): 5663–5669, doi: [10.1182/bloodadvances.2023010316](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010316).
  18. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018; 180(2): 206–216, doi: [10.1111/bjh.15019](https://doi.org/10.1111/bjh.15019), indexed in Pubmed: [29143319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143319/).
  19. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. *Polska Grupa Szpiczakowa*.
  20. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2022; 6(16): 4773–4781, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007112](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007112), indexed in Pubmed: [35793409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793409/).
  21. Pierson SK, Katz L, Williams R, et al. CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7236, doi: [10.1038/s41467-022-34873-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34873-7), indexed in Pubmed: [36433996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36433996/).
  22. Innoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(15): e680, doi: [10.1097/MD.0000000000000680](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000680), indexed in Pubmed: [25881845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881845/).
  23. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(9): 2466–2475, doi: [10.1002/art.39205](https://doi.org/10.1002/art.39205), indexed in Pubmed: [25988916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988916/).
  24. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med*. 2022; 73: 545–562, doi: [10.1146/annurev-med-050219-034449](https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034449), indexed in Pubmed: [34669430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669430/).
  25. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019; 1(1): e55–e65, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30017-7), indexed in Pubmed: [38229361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38229361/).
  26. Wallwork R, Perugino CA, Fu X, et al. The association of smoking with immunoglobulin G4-related disease: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(11): 5310–5317, doi: [10.1093/rheumatology/keab172](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab172), indexed in Pubmed: [33751033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751033/).
  27. Wallace Z, Naden R, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2019; 72(1): 7–19, doi: [10.1002/art.41120](https://doi.org/10.1002/art.41120).
  28. Wallace Z, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 74(1): 190–195, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205233](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205233).
  29. Choi SuJ, Ahn SM, Oh JiS, et al. Serum IgG4 level during initial treatment as a predictor of relapse in IgG4-related disease. *PLoS One*. 2023; 18(3): e0282852, doi: [10.1371/journal.pone.0282852](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282852), indexed in Pubmed: [36893163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893163/).
  30. Culver E, Sadler R, Bateman A, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of igg4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(9): 1444–1452.e6, doi: [10.1016/j.cgh.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.007).
  31. Yu T, Wu Y, Liu J, et al. The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 14, doi: [10.1186/s13075-021-02652-2](https://doi.org/10.1186/s13075-021-02652-2), indexed in Pubmed: [34986892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986892/).
  32. Zongfei Ji, Lingli C, Ying S, et al. Clinical and pathological predictors of relapse in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 106, doi: [10.1186/s13075-022-02792-z](https://doi.org/10.1186/s13075-022-02792-z), indexed in Pubmed: [35546243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35546243/).
  33. Yue Z, Tong F, Chen Y. Risk factors for IgG4-related disease relapse: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol*. 2022; 96(3): e13200.
  34. Zhang W, Stone J. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019; 1(1): e55–e65, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30017-7), indexed in Pubmed: [38229361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38229361/).
  35. Dojcinov S, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-positive lymphoproliferations of B- T- and NK-cell derivation in non-immunocompromised hosts. *Pathogens*. 2018; 7(1): 28, doi: [10.3390/pathogens7010028](https://doi.org/10.3390/pathogens7010028).
  36. Arai A. Chronic active Epstein–Barr virus infection: the elucidation of the pathophysiology and the development of therapeutic methods. *Microorganisms*. 2021; 9(1): 180, doi: [10.3390/microorganisms9010180](https://doi.org/10.3390/microorganisms9010180).
  37. Kimura H, Cohen JI. Chronic active Epstein–Barr virus disease. *Front Immunol*. 2017; 8: 1867, doi: [10.3389/fimmu.2017.01867](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867), indexed in Pubmed: [29375552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375552/).
  38. Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(1): 77–83, doi: [10.1038/bmt.2010.122](https://doi.org/10.1038/bmt.2010.122), indexed in Pubmed: [20498651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498651/).
  39. Slack GW. The pathology of reactive lymphadenopathies: a discussion of common reactive patterns and their malignant mimics. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(9): 881–892, doi: [10.5858/arpa.2015-0482-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0482-SA), indexed in Pubmed: [27575263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575263/).
  40. Hicks J, Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 65(3): 195–202, doi: [10.1016/s0165-5876\(02\)00176-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(02)00176-3), indexed in Pubmed: [12242134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12242134/).
  41. Shaikh F, Ngan B, Alexander S, et al. Progressive transformation of germinal centers in children and adolescents: An intriguing cause of lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 60(1): 26–30, doi: [10.1002/pbc.24234](https://doi.org/10.1002/pbc.24234), indexed in Pubmed: [22707034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707034/).
  42. Grigg A, Ganju V. PET positive progressive transformation of germinal centers masquerading as relapsed Hodgkin lymphoma post-autograft. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(4): 764–765, indexed in Pubmed: [16886280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886280/).
  43. Wills C, Mercer K, Malysz J, et al. Chronic generalized lymphadenopathy in a child — progressive transformation of germinal centers (PTGC). *Children*. 2022; 9(2): 214, doi: [10.3390/children9020214](https://doi.org/10.3390/children9020214).
  44. Papachristodoulou E, Graef E, Magliulo D, et al. Prevalence and clinical significance of lymphadenopathy and its histological subtypes in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2023; 43(7): 1277–1286, doi: [10.1007/s00296-023-05331-4](https://doi.org/10.1007/s00296-023-05331-4), indexed in Pubmed: [37097329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097329/).
  45. Vázquez-Meraz J, Duarte-Salazar C, Franco-Cendejas R, et al. Generalized lymphadenopathy as an atypical initial clinical manifestation in rheumatoid arthritis and a possible hypothetical mechanism. *Discussion of Clinical Cases*. 2022; 9(1): 13–17, doi: [10.5430/dcc.v9n1p13](https://doi.org/10.5430/dcc.v9n1p13).

46. Abba AA, Khalil M. Clinical approach to Lymphadenopathy. *Ann of Nigerian Med.* 2012; 6(1): 11, doi: [10.4103/0331-3131.100201](https://doi.org/10.4103/0331-3131.100201).
47. Li Pu, Huang P, Yang Ye, et al. Updated understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(1): 55–63, doi: [10.1007/s12016-015-8466-y](https://doi.org/10.1007/s12016-015-8466-y), indexed in Pubmed: [25663566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663566/).
48. Lambert MP. Presentation and diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17(11): 1163–1173, doi: [10.1080/1744666X.2021.1978842](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1978842), indexed in Pubmed: [34503378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503378/).
49. Hafezi N, Zaki-Dizaji M, Nirouei M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32(7): 1519–1532, doi: [10.1111/pai.13535](https://doi.org/10.1111/pai.13535), indexed in Pubmed: [33963613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963613/).
50. Laville D, Martin L, Chauleur C, et al. Florid lymphoid hyperplasia or lymphoma-like lesion of the lower genital tract: a 35-year literature review in view of the new WHO classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2022; 41(5): 459–469, doi: [10.1097/pgp.0000000000000830](https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000830), indexed in Pubmed: [34723846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34723846/).
51. Pai T, Menon S, Deodhar K, et al. Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of cervix: A diagnostically challenging case and a brief review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11(4): 1035, doi: [10.4103/0973-1482.155979](https://doi.org/10.4103/0973-1482.155979), indexed in Pubmed: [26881638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881638/).