

Características clinicopatológicas de la enfermedad de Castleman. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

Pedro de Jesús Sobrevilla-Calvo,* Alejandro Avilés-Salas,**
David Eleazar Cortés-Padilla,* Silvia Rivas-Vera*

Resumen

Introducción: La enfermedad de Castleman es una entidad patológica poco comprendida, descrita originalmente en pacientes europeos. Informamos nuestra experiencia con esta entidad clinicopatológica en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Material y métodos: Analizamos retrospectivamente los expedientes de pacientes con enfermedad de Castleman de 1996 a 2003. La enfermedad fue monocéntrica si había solo un ganglio o multicéntrica si se encontraba linfadenopatía generalizada. Además, se dividió en las variantes histológicas hialinovascular y de células plasmáticas.

Resultados: Once pacientes con enfermedad de Castleman fueron diagnosticados en el periodo referido, seis tenían enfermedad monocéntrica y cinco multicéntrica. La mediana de seguimiento fue de 40 meses. Todos los pacientes con enfermedad monocéntrica tenían la variante hialinovascular. De los cinco con multicéntrica, cuatro tenían la variante de células plasmáticas y uno la hialinovascular. Cinco pacientes con enfermedad monocéntrica se trataron con cirugía y uno con quimioterapia; al momento de este informe todos permanecían vivos y sin enfermedad. Tres pacientes con enfermedad multicéntrica recibieron quimioterapia y dos, quimioterapia más radioterapia por enfermedad residual; a dos pacientes se les prescribió quimioterapia de segunda línea, con buena respuesta. Dos pacientes con una condición asociada evolucionaron desfavorablemente.

Conclusiones: Las características clínicas, patológicas y los resultados del tratamiento son similares a los señalados en otras poblaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman, hialinovascular, células plasmáticas.

Summary

Background: Castleman's disease (CD) is a rare, poorly understood pathological entity. We report our experience with this clinicopathological entity.

Methods: We retrospectively analyzed records of all patients with CD from 1996 to 2003. The disease was classified as unicentric if a solitary mass was present or multicentric if generalized lymphadenopathy was present. We further subdivided the disease into hyaline vascular (HV) and plasma cell (PC) histological variants.

Results: We found 11 patients with CD. Six patients had unicentric disease and five had multicentric disease. Median follow-up was 40 months. All patients with unicentric disease had the HV variant. Of the five patients with multicentric disease, four had the PC variant and one had the HV. Five patients with unicentric disease were treated surgically with complete resection, and only one patient was treated with chemotherapy. All remain alive without disease. Three patients with multicentric disease were treated with chemotherapy, and two patients received chemotherapy plus radiotherapy for residual disease. Two patients received second-line chemotherapy with a favorable outcome. Two patients with a comorbid condition had a poor outcome.

Conclusions: Clinical characteristics, pathological features and treatment results are similar to that reported in other populations.

Key words: Castleman's disease, hyaline vascular, plasma cell.

* Departamento de Hematología.

** Departamento de Patología.

Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Alejandro Avilés-Salas. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México, D. F. Tel.: (55) 5628 0466. E-mail: alejandroaviles2001@yahoo.com

Recibido para publicación: 08-05-2008

Aceptado para publicación: 16-02-2009

Introducción

La enfermedad de Castleman fue descrita en 1954¹ y luego definida por Castleman en 1956.² Es una patología rara y poco entendida, incluida en la categoría de "trastornos linfoproliferativos atípicos",³ la cual ha recibido diferentes nombres: hamartoma ganglionar,⁴ linforreticuloma folicular,⁵ hiperplasia ganglionar angiofolicular mediastinal,⁶ hamartoma linfoide angiomatoso⁷ y linfoma gigante benigno.⁸ Flendrig y Schillings describieron tres variantes

Cuadro I. Características clínicas de la enfermedad de Castleman

Variable	Monocéntrica (n = 6)	Multicéntrica (n = 5)
Edad (años)	34 (21-47)	30 (15-41)
Sexo (H:M)	1:5	3:2
Síntomas sistémicos	No (0)	Sí (3)
Variante morfológica	HV (6)	CP (4), HV (1)
Organomegalia	No (0)	Sí (2)
Tratamiento	Cx, (5), Qx (1)	Qx (3), Qx + Rx (2)
Pronóstico	Bueno	Pobre

H:M = hombre:mujer, HV = hialin vascular, CP = células plasmáticas, Cx = resección quirúrgica, Qx = quimioterapia, Rx = radioterapia.

histológicas,⁹ que después fueron definidas por Keller y colaboradores como variantes hialin vascular, de células plasmáticas y mixta.¹⁰ Se han descrito dos entidades clínicas: una monocéntrica confinada a un solo ganglio linfático y una multicéntrica que se caracteriza por linfadenopatía generalizada, síntomas sistémicos, organomegalia y un curso clínico agresivo.¹¹⁻¹⁵

La etiología de la enfermedad de Castleman se desconoce, sin embargo, varias condiciones han sido asociadas, como inflamación crónica,¹⁰ inmunodeficiencia,^{16,17} autoinmunidad¹⁸ y valores aumentados de IL6.¹⁹⁻²² Recientemente, el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi ha sido implicado en la etiología de enfermedad de Castleman multicéntrica.^{23,24}

Se desconoce el tratamiento óptimo, pero la cirugía es considerada la terapia estándar para la enfermedad monocéntrica, con excelentes tasas de curación;²⁵⁻³² sin embargo, si la lesión está localizada pero es irresecable, la radioterapia con o sin el uso de esteroides induce regresión.³³⁻³⁵ Por otro lado, la variante multicéntrica requiere terapia sistémica y generalmente tiene mal pronóstico.^{26,36,37}

El objetivo de este estudio fue analizar la características histopatológicas, clínicas, estrategias terapéuticas y pronóstico en pacientes mexicanos con enfermedad de Castleman tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes médicos de 11 pacientes con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Castleman tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de enero de 1996 a diciembre de 2003. El diagnóstico de enfermedad de Castleman se realizó por biopsia de ganglio linfático. La extensión de la enfermedad se estableció a través de tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y en los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica se practicó, además, aspiración y biopsia de médula ósea. A todos los pacientes se les reali-

zó química sanguínea de rutina y hemograma. Los pacientes se dividieron en dos grupos:

- Con enfermedad monocéntrica, pacientes con una sola adenopatía y sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad en otro sitio.
- Con enfermedad multicéntrica, pacientes con evidencia histológica de enfermedad de Castleman en al menos un grupo de ganglios linfáticos, más evidencia clínica o radiológica de linfadenopatía u organomegalia adicional.

Las variantes histológicas hialin vascular y de células plasmáticas se clasificaron conforme los criterios de Keller y colaboradores.¹⁰ Las características clínicas relevantes, los datos radiográficos y de laboratorio se consideraron para evaluar la respuesta al tratamiento, teniendo como límites el tipo de tratamiento y la supervivencia global.

Resultados

Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Castleman: siete (64 %) mujeres y cuatro (36 %) hombres; la mediana de edad fue 30 años (rango 15 a 47 años). Seis pacientes (54 %) se presentaron con enfermedad monocéntrica y cinco (46 %) con multicéntrica. La mediana de seguimiento fue 40 meses (rango 3 a 94 meses). Las características clínicas se muestran en el cuadro I.

Enfermedad monocéntrica

Las características clínicas e histopatológicas se resumen en el cuadro II; se trató de cinco pacientes mujeres y un hombre. La mediana de edad fue de 34 años (rango 21 a 47 años). La mediana de seguimiento fue 59 meses (rango 31 a 94 meses). Todos los pacientes presentaron la variante hialin vascular (figura 1). El sitio más frecuentemente involucrado fue el tórax (50 %), incluyendo los ganglios linfáticos mediastinales, hiliares e infraclaviculares. Los pacientes no tuvieron síntomas generales ni alteraciones de laboratorio. Cinco se trataron quirúrgicamente con resección completa y en la última revisión continuaban vivos y sin evidencia de enfermedad. Un paciente recibió siete ciclos de quimioterapia (el día 1, 20 mg de metotrexate vía oral; el día 1, 2 mg de vincristina intravenosa; 100 mg/día de prednisona vía oral por cinco días, cada tres semanas) dado que la lesión no era resecable (íleo pulmonar derecho). El último paciente se encontraba vivo sin evidencia de enfermedad a 58 meses de seguimiento.

Enfermedad multicéntrica

Dos pacientes fueron mujeres y tres hombres; sus características clínicas e histopatológicas se resumen en el cuadro III. La mediana de edad fue de 30 años (rango 15 a 41 años). La mediana

Cuadro II. Características de los pacientes con enfermedad de Castleman monocéntrica

n	Edad (años)	Sexo	Sitio	Variante	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Estado
1	38	M	Retroperitoneo	HV	Cx	94	VSE
2	21	F	Mediastino	HV	Cx	74	VSE
3	39	F	Infraclavicular	HV	Cx	60	VSE
4	47	F	Pulmonar derecho	HV	Qx	58	VSE
5	29	F	Cuello	HV	Cx	31	VSE
6	27	F	Axila	HV	Cx	40	VSE

M = masculino, F = femenino, HV = hialinovascular, Cx = resección quirúrgica, Qx = quimioterapia, VSE = vivo sin enfermedad.

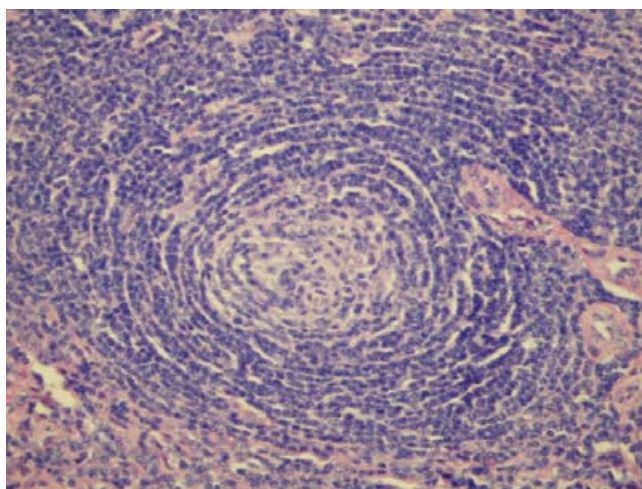


Figura 1. Enfermedad de Castleman hialinovascular. Los centros germinales muestran vasos sanguíneos de paredes hialinas, y los linfocitos de la zona del manto se disponen en forma concéntrica (hematoxilina-eosina 40x).

de seguimiento fue de 39 meses (rango 3 a 44 meses). Solamente un paciente tuvo enfermedad extralinfática con derrame pleural. Cuatro (80 %) tuvieron la variante de células plasmáticas (figura 2) y uno la hialinovascular. Tres presentaron síntomas generales, tres tuvieron anemia normocrómica normocítica, dos hipoalbuminemia y uno elevación de la fosfatasa alcalina.

La paciente 1 se manejó con seis ciclos de quimioterapia (6 mg/m²/día de mecloretamina intravenosa los días 1 y 8; 50 mg/m²/día de etopósido vía oral los días 1 a 14; 100 mg/m²/día de procarbazona los días 1 a 14; 60 mg/m²/día de prednisona los días 1 a 14; los ciclos se repitieron cada 28 días), con respuesta completa. La paciente ingresó por una adenopatía supraclavicular 18 meses después; con la biopsia se diagnosticó linfoma de Hodgkin (tipo esclerosis nodular), por lo cual recibió seis ciclos de quimioterapia (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en dosis estándar. Aun cuando los estudios de seguimiento posteriores no revelaron evidencia de enfermedad, la paciente murió dos meses después por encefalopatía de causa desconocida.

El paciente 2 era VIH positivo desde cuatro años antes, sin tratamiento retroviral. Se manejó inicialmente con un ciclo de

Cuadro III. Características de la enfermedad de Castleman multicéntrica

n	Edad (años)	Sexo	Sitio	Variante	Síntomas	Alteración de laboratorio	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Estado
1	30	F	Cuello, mediastino, pulmón	CP	Fb, PP	Anemia, AB	MEPP	34	MCD
2	33	M	Axila, ingle, bazo	CP	Ninguno	Anemia, AB	MP, CHOP	3	MCE
3	25	F	Cuello, pleura, hígado	CP	Disnea, Fb, PP	Anemia	CHOP + Rx, DEP	39	VSE
4	41	M	Cuello, bazo	CP	Fb, PP	Ninguno	CHOP, DEP + Rx	44	VSE
5	15	M	Cuello, retroperitoneo	HV	Ninguno	FAE	CHOP	39	VSE

F = femenino, M = masculino, CP = células plasmáticas, Fb = fiebre, PP = pérdida de peso, AB = albúmina baja, MEPP = mecloretamina, etopósido, procarbazona, prednisona; MCD = muerto por causa desconocida, MP = metotrexate y prednisona, CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; MCE = muerto con enfermedad, Rx = radioterapia, DEP = dexametasona, etopósido, cisplatino; VSE = vivo sin enfermedad, HV = hialinovascular, FAE = fosfatasa alcalina elevada

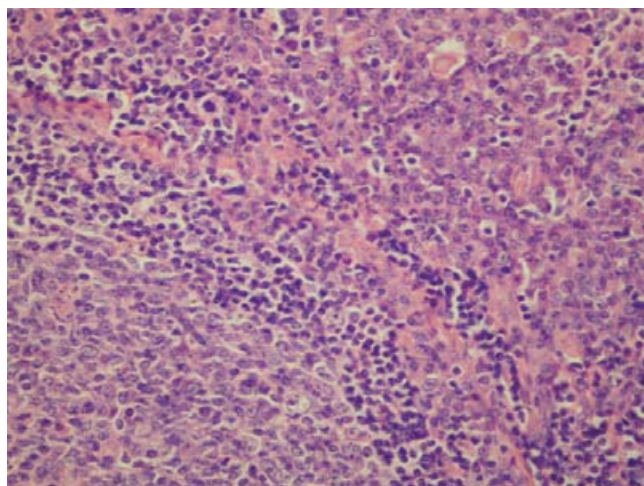


Figura 2. Enfermedad de Castleman de células plasmáticas. En el espacio interfolicular se aprecian mantos de células plasmáticas de aspecto maduro, alternando con células B monocitoides (hematoxilina-eosina 40x).

metotrexate a dosis de 10 mg/m²/día vía oral y 60 mg/m²/día de prednisona por cinco días, sin embargo, se suspendió el tratamiento por toxicidad hematológica. Posteriormente recibió dos ciclos de CHOP en dosis estándar, sin respuesta clínica. Falleció en su casa tres meses después por causa desconocida.

La paciente 3 se trató con seis ciclos de CHOP en dosis estándar, seguidos de radioterapia a cuello por enfermedad residual, con una dosis total de 40 Gy. Presentó recaída seis meses después, por lo cual recibió cuatro ciclos de DEP (100 mg/m² de cisplatino intravenoso el día 1; 300 mg/m²/día de etopósido intravenoso los días 2 y 3; 40 mg/día de dexametasona intravenosa los días 1 al 4, repitiéndose los ciclos cada 21 días). Al momento de este informe, la paciente se encontraba viva sin evidencia de enfermedad a 39 meses de su último ciclo de quimioterapia.

El paciente 4 recibió tres ciclos de CHOP en dosis estándar con respuesta parcial. Posteriormente, recibió tres ciclos de DEP con las dosis descritas más radioterapia a cuello con una dosis total de 30 Gy, con respuesta completa. A 44 meses de seguimiento estaba vivo sin evidencia de enfermedad.

El paciente 5 recibió ocho ciclos de CHOP en dosis estándar con respuesta completa, y a 39 meses de seguimiento estaba vivo sin evidencia de enfermedad.

Discusión

Las características clínicas, patológicas y los resultados del tratamiento de enfermedades poco frecuentes son descritos por lo común en pacientes de países desarrollados. En la revisión de la literatura médica en PubMed no encontramos un estudio de enfermedad de Castleman en pacientes de Latinoamérica.

Es difícil extraer conclusiones en cuanto al manejo clínico de lesiones poco frecuentes como la enfermedad de Castleman tomando en consideración las recomendaciones terapéuticas, sobre todo en estudios retrospectivos y en reportes de casos.^{38,39}

La etiología de la enfermedad de Castleman se desconoce, sin embargo, el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, también conocido como herpes virus tipo 8 del humano, se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad de Castleman variante de células plasmáticas y de otros padecimientos que incluyen sarcoma de Kaposi, linfoma plasmablastico y linfoma primario de serosas.^{40,41}

En el grupo de pacientes con enfermedad multicéntrica, uno era VIH positivo y a pesar de haber recibido quimioterapia falleció tres meses después. En pacientes con SIDA existe la posibilidad de asociación de sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman de células plasmáticas. El herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi se ha detectado en más de 95 % de las lesiones de enfermedad de Castleman de células plasmáticas en pacientes VIH positivos, y en aproximadamente 40 % de los casos de enfermedad de Castleman variante de células plasmáticas en pacientes VIH negativos, por lo que se recomienda hacer pruebas serológicas para VIH para excluir esta posibilidad en todo paciente en el que se considere dicho diagnóstico. Se ha informado que bajo ciertas circunstancias, estos pacientes pueden desarrollar tumores secundarios tales como sarcoma de Kaposi, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, y plasmocitomas.^{42,43} Esta progresión se ve favorecida en particular por niveles altos de IL6 e IL10.⁴⁴ En un estudio, 25 % de los pacientes con enfermedad de Castleman variante de células plasmáticas desarrollaron linfoma no Hodgkin, siendo los linfomas plasmablastico e inmunoblastico los más descritos.⁴³ Sin embargo, la distinción entre las variantes plasmablastico e inmunoblastico en ocasiones resulta difícil, debido a la sobreposición de características morfológicas.⁴⁵

Los pacientes con enfermedad monocéntrica fueron de mayor edad (mediana 34 años) que los de la forma multicéntrica (mediana 30 años), lo cual difiere de lo descrito en otras series.^{38,46,47} Se ha mencionado que sin tratamiento, la forma monocéntrica puede progresar a la forma multicéntrica;⁴⁷ sin embargo, ninguno de nuestros pacientes con la forma monocéntrica evolucionó a la multicéntrica. Al igual que en otras investigaciones, todos los pacientes con la forma monocéntrica tenían la variante hialinovascular.^{38,46,47} Además, los pacientes con la forma monocéntrica no presentaron síntomas sistémicos; sin embargo, en el estudio de Chronowski y colaboradores, 42 % de los pacientes con esta variante tenía síntomas constitucionales.⁴⁷

En nuestros pacientes, el tórax fue el sitio involucrado con mayor frecuencia, similar a lo señalado en otras series,^{10,26,47} aun cuando Bowne y colaboradores, refieren como tal el abdomen.³⁸ Al momento del estudio todos los pacientes tuvieron valores de laboratorio normales, similar a lo informado en otras casuísticas.^{10,26}

La cirugía se ha considerado el tratamiento estándar para la forma monocéntrica, con una tasa de curación cercana a

100 %.^{14,25,26,28-32,38,46} Cinco pacientes se manejaron con resección quirúrgica, y al momento de este reporte se encontraban vivos sin evidencia de enfermedad; sin embargo, es crucial una vigilancia continua, ya que se han documentado recaídas a más de nueve años.⁴⁸ En la revisión de la literatura no hallamos informes de pacientes con enfermedad monocéntrica tratados con quimioterapia; sin embargo, uno de nuestros pacientes cuya enfermedad se consideró no resecable fue tratado con esta modalidad y se encontraba vivo y libre de la enfermedad a 58 meses de seguimiento. A un seguimiento de 59 meses (rango 31 a 94 meses), todos los pacientes con la forma monocéntrica estaban vivos y sin enfermedad.

Las características clínicas, el tratamiento y pronóstico de la forma multicéntrica son distintos a las de la monocéntrica. Esta variante se puede asociar al síndrome de POEMS, caracterizado por neuropatía periférica, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y lesiones cutáneas. En este grupo no hallamos un sitio involucrado predominante, lo que concuerda con el estudio de Chronowski y colaboradores.⁴⁷ La organomegalia es una característica clínica frecuente de la forma multicéntrica. En nuestra serie, este hallazgo se documentó en 40 % de los pacientes; sin embargo, Bowne y colaboradores lo informaron en 67 %.³⁸ Es interesante señalar que nuestra población con la forma multicéntrica fue más joven (mediana 30 años) que la informada en otras series.^{26,36,37} Los síntomas sistémicos son comunes en la forma multicéntrica, 60 % de nuestros pacientes refirió fiebre o pérdida de peso; la anemia es otro hallazgo común.^{26,36-38,47}

No se puede extraer de la literatura un esquema específico de quimioterapia, ya que se han usado diferentes regímenes con resultados variables. El anticuerpo humanizado anti-IL6 ha sido desarrollado como un agente terapéutico para algunas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la enfermedad de Castleman.^{49,50} En nuestra experiencia, los pacientes se trataron con regímenes de quimioterapia usados para desórdenes linfoproliferativos con buena respuesta, con excepción del paciente con SIDA que no respondió al tratamiento y del paciente que desarrolló linfoma de Hodgkin.

Conclusiones

Aun cuando hay aspectos de la enfermedad de Castleman sin establecer, no hay duda en cuanto a que la cirugía debe ser el tratamiento estándar para la enfermedad monocéntrica. En la enfermedad multicéntrica, las recomendaciones terapéuticas son limitadas debido al escaso número de pacientes, al uso de regímenes de quimioterapia diferentes y a los desórdenes asociados.

Nuestros datos sugieren que las características clínicas principales, la respuesta al tratamiento y el pronóstico son similares a los descritos por otros autores con distintas poblaciones. Esta semejanza señala una entidad biológica real, sin embargo, para tener recomendaciones definitivas de tratamiento son necesarios estudios prospectivos multicéntricos.

Referencias

1. Castleman B, Towne VW. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 40011. *N Engl J Med* 1954;250:26-30.
2. Castleman B, Iverson L, Menéndez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-830.
3. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders: when of age? *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:261-263.
4. Abell MR. Lymph nodal hamartoma versus thymic choristoma of pulmonary hilum. *Arch Pathol* 1957;64:584-588.
5. Zettergren L. Probably neoplastic proliferation of lymphoid tissue (follicular lympho-reticuloma). Report of four cases with a survey of literature. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1961;51:113-126.
6. Harrison EG, Bernatz PE. Angiofollicular mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Arch Pathol* 1963;75:284-292.
7. Tung KS, McCormack LJ. Angiomatous lymphoid hamartoma. Report of five cases of literature. *Cancer* 1967;20:525-536.
8. Flendrig JA. Benign giant lymphoma: clinicopathologic correlation study. In: Clark RL, Cumley RS, eds. *The Year Book of Cancer*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1970. pp. 296-299.
9. Flendrig JA, Schillings PHM. Benign giant lymphoma: the clinical signs and symptoms. *Folia Med Neerl* 1969;12:119-120.
10. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-683.
11. Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol* 1980;73:423-426.
12. Gaba A, Stein R, Sweet D, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
13. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases. *Cancer* 1985;56:2446-2451.
14. McCarty MJ, Vukelja SL, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21:291-310.
15. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castleman's Disease. *Semin Oncol* 1993;20:636-647.
16. Francis ND, Hollowood K, Gabriel R. Angiofollicular lymph node hyperplasia. *J Clin Pathol* 1988;41:353-354.
17. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-1987. *N Engl J Med* 1987;316:606-618.
18. Isaacson PG. Castleman's disease. *Histopathology* 1989;14:429-432.
19. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T, Kawai H, Komiyama A, Akabane T, et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989;63:260-265.
20. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-1367.
21. 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;86:592-599.
22. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, Audouin J, Raphael M, Van Damme J, et al. Interleukin 6 in Castleman's disease. *Blood* 1991;78:2923-2930.
23. Katano H, Sata T. An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 1999;38:221-222.
24. Hayashi M, Aoshiba K, Shimada M, Izawa Y, Yasui S, Nagai A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in the lung in multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 1999;38:279-282.
25. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70:969-977.

26. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-364.
27. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985;16:202-205.
28. Seco JL, Velasco F, Manuel JS, Serrano SR, Tomas L, Velasco A. Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 1992;112:850-855.
29. Menke D, Camoriano J, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992;5:525-530.
30. Levan T, Clifford S, Staren E. Castleman's tumor masquerading as a pancreatic neoplasm. *Surgery* 1989;106:884-887.
31. Humpherys SR, Holley KE, Smith LH, McIlrath DC. Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia (lymphoid hamartoma) with nephrotic syndrome. *Mayo Clin Proc* 1975;50:317-321.
32. Shroff VJ, Gilchrist BF, DeLuca FG, McCombs HL, Wesselhoeft CW. Castleman's disease presenting as a pediatric surgical problem. *J Pediatr Surg* 1995;30:745-747.
33. Weisenburger DD, De Gowin RL, Gibson P, Armitage JO. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. *Cancer* 1979;44:457-462.
34. Sethi T, Joshi k, Sharma SC, Gupta BD. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990;63:648-650.
35. Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D, Huang XL, McCrady CW, Carchman RA. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. Clinical and immunologic findings. *Cancer* 1991; 68:1365-1372.
36. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985;16:162-172.
37. 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;3:1202-1216.
38. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:706-717.
39. Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1983;7:211-231.
40. Parravicini C, Chandran B, Corbellino M, Berti E, Paulli M, Moore P, et al. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases. Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Am J Pathol* 2000;156: 743-749.
41. Deloosse STP, Smit LA, Pals FT, Kersten M-J, Van Noesel CJM, Pals ST. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2005;19:851-855.
42. Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a lymphotropic human herpesvirus associated with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Semin Diag Pathol* 1997;14:54-66.
43. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. VHSK is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to VHSK positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95:1406-1412.
44. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002;99:2331-2336.
45. Engels EA, Pittaluga S, Whitby D, Rabkin C, Aoki Y, Jaffe ES, et al. Immunoblastic lymphoma in persons with AIDS-associated Kaposi's sarcoma: a role for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Mod Pathol* 2003;16:424-429.
46. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-662.
47. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001;92:670-676.
48. Ushio T, Yoshimura K, Kojima A, Tai H, Hanzawa T, Itsubo K, et al. A case of Castleman's disease that recurred nine years after initial surgical removal. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994;32:1175-1178.
49. 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.
50. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-391.