

Μονήρης τραχηλική λεμφαδενίτιδα ως κλινική εκδήλωση εντοπισμένης μορφής της νόσου του Castleman

Κ. ΜΑΡΚΟΥ, Α. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ, Ι. ΓΚΟΥΝΤΑΚΟΣ,
Η. ΚΑΡΑΣΜΑΝΗΣ, Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ, Α. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, Β. ΒΙΤΑΛ
Α΄ Πανεπιστημιακή ΩΡΛ κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Σκοπός: Παρουσιάζουμε ένα σπάνιο περιστατικό νόσου του Castleman που διαγνώστηκε και αντιμετωπίστηκε στην κλινική μας και την ανασκόπηση των έως σήμερα βιβλιογραφικών δεδομένων.

Παρουσίαση περιστατικού: Νεαρή γυναίκα εισήχθη στην κλινική μας με πλαγιотραχηλική διόγκωση από τριετίας και προοδευτική αύξηση του μεγέθους της. Η διόγκωση ήταν ομαλή, σαφώς αφοριζόμενη, ανώδυνη, μαλακή και με καλή κινητικότητα. Η συνολική κλινική εμφάνιση έθετε την εικόνα καλοήθους εξεργασίας. Ο απεικονιστικός έλεγχος επιβεβαίωσε την παρουσία και τις σχέσεις του μορφώματος και η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο, όπου έγινε en bloc αφαίρεση του όγκου. Η παθολογοανατομική εξέταση που ακολούθησε, αποκάλυψε μια σπάνια νόσο του λεμφικού ιστού, τη νόσο του Castleman. Η ασθενής παραμένει ασυμπτωματική, ενάμιση έτος μετά τη χειρουργική αφαίρεση της διόγκωσης.

Συζήτηση – συμπεράσματα: Η νόσος του Castleman είναι μια σπάνια υπερπλαστική λεμφαδενική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Έχουν περιγραφεί τρεις ιστολογικοί τύποι, ο υαλοειδής – αγγειακός (80-90%), ο πλασματοκυτταρικός (10-20%) και ο πιο ασυνήθης μικτός τύπος. Σε κλινικό επίπεδο, παρουσιάζονται δύο ξεχωριστές μορφές της νόσου, η εντοπισμένη και η πολυεστιακή. Εξαιτίας της έλλειψης ειδικών κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών, η διάγνωση της νόσου τίθεται πάντοτε παθολογοανατομικά. Θεραπεία εκλογής για την εντοπισμένη μορφή της νόσου είναι η απλή χειρουργική αφαίρεση του όγκου η οποία συνδυάζεται με άριστη πρόγνωση, ενώ δεν απαιτείται συμπληρωματική θεραπεία. Αντίθετα, η πρόγνωση της πολυεστιακής μορφής παραμένει δυσμενής, μια και καμία θεραπεία (χειρουργική ή συνδυασμός χημειοακτινοθεραπείας) δεν έχει αποδειχτεί ότι επιτυγχάνει ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου. Επιπρόσθετα, η παρουσία πολλαπλών εντοπίσεων συνδυάζεται με πιθανότητα κακοήθους εξάλλαξης.

Λέξεις κλειδιά: Castleman, τράχηλος, λεμφαδένας, λεμφαδενίτιδα.

Εισαγωγή

Η νόσος του Castleman είναι σπάνια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μια ιδιόζουσα μορφή υπερπλασίας των λεμφαδένων. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη, ενώ η διάγνωση της βασίζεται κύρια στα ιστοπαθολογικά ευρήματα παρά στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Ιστολογικά διακρίνονται δύο τύποι: ο υαλοειδής-αγγειακός που είναι και ο πλέον συνήθης (90%) και ο πλασματοκυτταρικός τύπος (10%), ενώ σπάνια εμφανίζεται και ένας μικτός ιστολογικός τύπος. Κλινικά η νόσος εμφανίζεται με δυο μορφές, την εντοπισμένη και τη γενικευμέ-

νη μορφή, που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η πάθηση εντοπίζεται στο μεσοθωράκιο και στην κοιλιά, ενώ η κεφαλή και ο τράχηλος αποτελούν σπάνιες εντοπίσεις.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 27 ετών παρουσιάστηκε στην κλινική μας με πλαγιотραχηλική διόγκωση αριστερά από τριετίας. Η διόγκωση εμφάνισε προοδευτική αύξηση του μεγέθους της, ιδιαίτερα κατά το τελευταίο εξάμηνο.

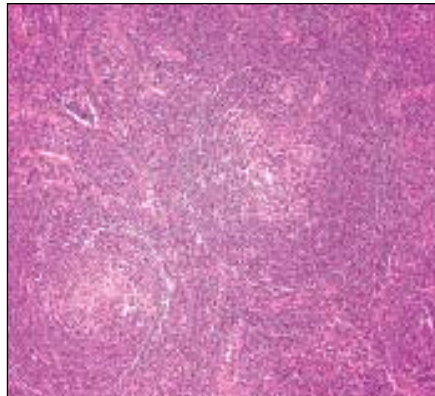
Από την κλινική εξέταση, διαπιστώθηκε ευμεγέθης, ομαλή, ανώδυνη, σαφώς

αφοριζόμενη, μαλακή και με καλή κινητικότητα διόγκωση στην αριστερή προσθιοπλάγια τραχηλική χώρα και κατά το άνω τριτημόριο αυτής. Η συνολική κλινική εμφάνιση της διόγκωσης ήταν συμβατή με εικόνα καλοήθους εξεργασίας. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία τραχήλου, επιβεβαίωσε την παρουσία και τις ανατομικές σχέσεις του μορφώματος, ενώ δεν επισημάνθηκαν ευρήματα τα οποία να συνηγορούν για κακοήθεια (εικόνα 1). Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικός και βιοχημικός) ήταν φυσιολογικός.

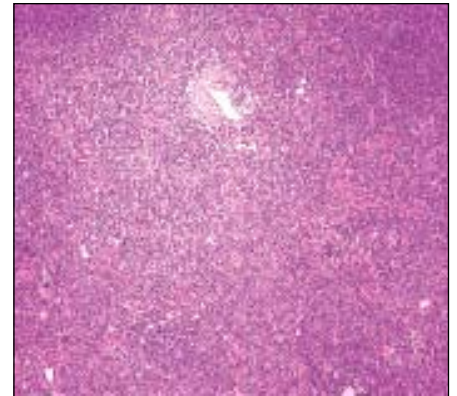
Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση κατά την οποία επιτεύ-



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία τραχήλου, στην οποία απεικονίζεται ομοιογενές μόρφωμα στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα, διαστάσεων 3,5 X 2,7 X 4,5 cm.



Εικόνα 2. Χρώση αιματοξυλίνης - πωσίνης. Χαρακτηριστικά λεμφοζήδια με συρρικνωμένα βλαστικά κέντρα και μέτρια έως έντονη υπερπλασία του λεμφοκυτταρικού μανδύα.



Εικόνα 3. Χρώση αιματοξυλίνης - πωσίνης. Χαρακτηριστική απεικόνιση του μεσολεμφοζιδιακού χώρου, με σημαντική διεύρυνσή του και παρουσία αρκετών μετατριχοειδικών φλεβιδίων.

χθηκε η σχετικά ευχερής, en bloc αφαίρεση του όγκου. Η παθολογοανατομική εξέταση, που περιελάμβανε και ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, απέδειξε τη λεμφαδενική προέλευση της διόγκωσης, με αλλοιώσεις συμβατές με νόσο του Castleman (εικόνες 2 & 3).

Η πλήρης διερεύνηση της ασθενούς με αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας δεν αποκάλυψε άλλες εστίες της πάθησης, με αποτέλεσμα η νόσος να χαρακτηριστεί ως “εντοπισμένη” μορφή. Η ασθενής παραμένει ασυμπτωματική, ενάμιση έτος μετά τη χειρουργική αφαίρεση της διόγκωσης.

Συζήτηση

Η νόσος του Castleman ή αγγειοθυλακιώδης υπερπλασία αποτελεί μία ασυνήθη αιτία τραχηλικής διόγκωσης. Πρόκειται για λεμφαδενοπάθεια η οποία μπορεί να είναι μονήρης ή γενικευμένη. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία η νόσος του Castleman είναι συνώνυμη με τους όρους angiomatous lymphoid hamartoma, follicular lymphoreticuloma, giant lymph node hyperplasia, angiofollicular lymph node hyperplasia, Castleman’s lymphoma, giant haemolymph node¹. Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, αν και είναι πιο συχνή στους ενήλικες από ότι στα παιδιά², ενώ εμφανίζεται εξίσου και στα δύο φύλα³.

Ιστολογικά διακρίνονται δύο κύριοι τύποι:

α) Ο υαλοειδής-αγγειακός ή αγγειοθυλακιώδης τύπος (hyaline vascular) που είναι

και ο πιο συνήθης (90%). Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία και υαλοειδοποίηση των αγγείων στην κεντρική μοίρα των λεμφοζιδίων των λεμφαδένων. Τα βλαστικά κέντρα δεν έχουν την τυπική κυτταρική διαμόρφωση. Επιπλέον προς την περιφέρεια παρουσιάζουν χαρακτηριστική συγκεντρική στιβαροποίηση των λεμφοκυττάρων. Οι περισσότεροι από τους λεμφοκόλπους δε διακρίνονται. Αντίθετα στον εξωλεμφοζιδιακό χώρο υπάρχει υπερπλασία των αγγείων του τύπου των μετατριχοειδικών φλεβιδίων καθώς και σημαντικός αριθμός ανοσοβλαστών, πλασματοκυττάρων ή και ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων. Παρόμοια ιστολογική εικόνα παρουσίαζε το παρασκεύασμα του δικού μας περιστατικού. Ανοσοϊστοχημικά αποκαλύπτεται πολυκλωνική παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τους ανοσοβλάστες και τα πλασματοκύτταρα καθώς και αυξημένος αριθμός T8 κατασταλτικών λεμφοκυττάρων στον εξωλεμφοζιδιακό ιστό⁴.

β) Ο πλασματοκυτταρικός τύπος (plasma cell). Η αγγειοθυλακιώδης μεταμόρφωση των λεμφοζιδίων δεν είναι τόσο εμφανής και σε πολλές θέσεις μπορεί να απουσιάζει. Αντίθετα παρατηρείται έντονη, πυκνή, διάχυτη διήθηση του εξωλεμφοζιδιακού ιστού από πλασματοκύτταρα. Επίσης τα βλαστικά κέντρα είναι ευμεγέθη και παρουσιάζουν θετικές άμορφες υαλοειδείς εναποθέσεις ινικής και ανοσοσυμπλεγμάτων. Ανοσοϊστοχημικά στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται πολυκλωνική παραγωγή

ανοσοσφαιρινών, παρότι σπανιότερα περιγράφονται περιπτώσεις με μονοκλωνικότητα⁴.

Ορισμένες περιπτώσεις έχουν στοιχεία και των δύο προαναφερθέντων ιστολογικών τύπων, οπότε και παθολογοανατομικά χαρακτηρίζονται ως μικτού τύπου (mixed type) νόσος του Castleman⁵.

Κλινικά περιγράφονται δυο μορφές της νόσου: Η εντοπισμένη, συχνότερη, που χαρακτηρίζεται από μία μεμονωμένη διόγκωση ενός λεμφαδένα και κατά 80% αντιστοιχεί στον υαλοειδή-αγγειακό ιστολογικό τύπο, και η πολυεστιακή ή γενικευμένη μορφή. Η εντοπισμένη μορφή, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Benjamin Castleman το 1956⁶, και είναι η πιο κοινή. Περισσότερες από 400 περιπτώσεις έχουν ήδη περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Η πολυεστιακή ή γενικευμένη μορφή περιγράφεται για πρώτη φορά από τους Gaba και συν. το 1978⁷, και είναι λιγότερο συχνή. Δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα μεταπήδηση της εντοπισμένης σε πολυεστιακή μορφή.

Οι εντοπισμένες μορφές της νόσου^{8,9} είναι συνήθως ασυμπτωματικές και συχνά ανακαλύπτονται τυχαία κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης ρουτίνας, μιας ακτινογραφίας θώρακα ή ενός υπερηχογραφήματος κοιλίας. Μερικές φορές, μπορούν να εκδηλωθούν ως θωρακικό ή κοιλιακό άλγος, όταν η αλλοίωση είναι μεγάλη και προκαλεί, λόγω του μεγέθους της, πίεση των γειτονικών δομών. Στο δικό μας περιστατικό μονα-

δικό εύρημα ήταν η τραχηλική διόγκωση. Συχνότερη εντόπιση στους ενήλικες αποτελεί το μεσοθωράκιο (60%) και ακολουθούν ο τράχηλος (14%), η οπισθοπεριτοναϊκή (11%) και η μασχαλιαία χώρα (4%). Στα παιδιά η νόσος συνήθως εντοπίζεται στο θώρακα (33%), στην κοιλιακή χώρα (30%), στον τράχηλο (23%) και στη μασχαλιαία χώρα (7%)¹⁰. Συνήθως η πάθηση δε συνοδεύεται από γενική συμπτωματολογία. Όταν υπάρχουν γενικά συμπτώματα, αυτά συνίστανται σε αδιαθεσία, πυρετό και απώλεια βάρους.

Η πολυεστιακή ή συστηματική μορφή χαρακτηρίζεται από γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, μεγαλοσπληνία ή/και ηπατομεγαλία. Συχνά συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα όπως πυρετό, καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους, κακουχία⁶. Εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν τη γενικευμένη νόσο περιλαμβάνουν αύξηση της ΤΚΕ, αναιμία, θρομβοπενία και αυξημένες πολυκλωνικές γ-σφαιρίνες⁵. Σε ορισμένους ασθενείς έχει περιγραφεί το σύνδρομο ΡΟΕΜΣ (polyneuropathy, organomegaly, endokrinopathy, monoclonal gammopathy, skin lesions)^{1,15}. Η IL-6, που συντίθεται σε μεγάλες ποσότητες στο βλαστικό κέντρο των προσβεβλημένων λεμφαδένων, είναι υπεύθυνη για την πλασματοκυττάρωση και την υπεργαμμασφαιριναιμία^{11,12}.

Στη βιβλιογραφία, μπορεί να βρει κανείς λίγες μόνο περιπτώσεις της ασθένειας Castleman με εντόπιση στον τράχηλο και οι περισσότερες από αυτές παρουσιάστηκαν ως μονήρης μάζα¹³⁻¹⁵. Στην κεφαλή και τον τράχηλο η νόσος του Castleman αφορά στην πλειονότητα των περιπτώσεων, όπως και στο δικό μας περιστατικό, την πλάγια τραχηλική χώρα και εμφανίζεται σε διόγκωση των λεμφαδένων κάτω από το στερνοκλειδομαστοειδή μυ¹⁶. Η παρουσία πολυεστιακής νόσου του Castleman στον τράχηλο φαίνεται να είναι εξαιρετικά σπάνια^{17,18}.

Η αιτιολογία της ασθένειας είναι ακόμα άγνωστη. Όσον αφορά στην παθογένεια, δεν υφίσταται συμφωνία μεταξύ των συγγραφέων για το εάν πρόκειται για γνήσιο νεόπλασμα ή για τοπική συγγενή δυσπλασία, δηλαδή αμάρτωμα. Η μονήρης εντόπιση της νόσου και η ιστολογική της εμφάνιση θεωρή-

θηκαν αμαρτωματώδους προέλευσης. Η υπόθεση της λοίμωξης διερευνάται αρκετά, ενώ σε διάφορες μελέτες^{6,19-21} ενοχοποιείται ο υποτύπος 8 του ανθρώπινου ερπητοϊού (HHV-8), ο οποίος ήδη έχει εμπλακεί και στην παθογένεση του σαρκώματος Karosi.

Η πολυεστιακή μορφή της νόσου έχει παρατηρηθεί και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς στα πλαίσια λοίμωξης από τον ιό HIV ή τον ιό Epstein-Barr^{22,23}. Βασισζόμενοι σε κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα της νόσου, ορισμένοι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι πρόκειται για ανώμαλη αντίδραση του οργανισμού σε χρόνια φλεγμονή με υπερπλασία των λεμφαδένων⁵.

Η διάγνωση της νόσου θα γίνει ύστερα από χειρουργική εξαίρεση της μάζας και ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος, σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μας βοηθούν να απεικονίσουμε το μέγεθος και την έκταση της μάζας. Στην αξονική τομογραφία απεικονίζεται μία καλώς περιγεγραμμένη μάζα με έντονη και ομοιογενή πρόσληψη σκιαστικού²⁴. Έτσι απεικονίστηκε και η τραχηλική διόγκωση στο δικό μας περιστατικό.

Η διαφορική διάγνωση της νόσου του Castleman περιλαμβάνει όλες τις νόσους (φλεγμονές και νεοπλασμάτα) που προκαλούν διόγκωση, λεμφαδενική ή μη, στην περιοχή του τραχήλου:

Α) Η λοίμωξη HIV θα πρέπει να ερευνάνεται συστηματικά, αν και εξαιρετικά σπάνια η νόσος του Castleman επικαλύπτει ή αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του AIDS. Συχνότερα η νόσος εμφανίζεται σε ασθενείς που παρακολουθούνται για HIV λοίμωξη και στην οποία μπορεί να έχει εμφανιστεί ήδη και σάρκωμα Karosi.

Β) Τα λεμφώματα παρουσιάζονται επίσης με λεμφαδενοπάθεια και γενικά συμπτώματα. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ασθένειας του Castleman και ιδιαίτερα ο πολυκλωνικός λεμφοκυτταρικός πολλαπλασιασμός, βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση των δύο καταστάσεων²⁵.

Γ) Επιπλέον, η ιστολογική εικόνα της αγγειοθυλακιδώδους λεμφικής υπερπλασίας είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και σε διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα

ή το σύνδρομο Sjogren.

Η ενδεχόμενη αντιμετώπιση της εντοπισμένης μορφής της νόσου είναι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του προσβεβλημένου λεμφαδένα που οδηγεί σε πλήρη ίαση. Η μακρά μετεγχειρητική παρακολούθηση δεν κρίνεται απαραίτητη, μιας και σε πλήρη εξαίρεση της μάζας δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υποτροπής^{5,26}.

Δεν υπάρχει συμφωνία για τη θεραπεία της πολυεστιακής μορφής της ασθένειας Castleman, λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας της νόσου. Εφαρμόζονται διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι, συχνά σε συνδυασμό (χειρουργική επέμβαση, στεροειδή, χημειο-ακτινοθεραπεία). Συνολικά, οι διάφορες θεραπείες που χρησιμοποιούνται οδηγούν σε πλήρη ίαση περίπου στο 20% των ασθενών, ενώ πρόσφατα έχουν δοκιμαστεί με ελπιδοφόρα αποτελέσματα και νέες θεραπείες (ιντερφερόνη-άλφα²⁷, το ρετινοϊκό οξύ²⁸ και τα αντισώματα για τους υποδοχείς της ιντερλευκίνης-6²⁹).

Αν και η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής της νόσου θεωρείται μικρή, ένα ποσοστό των ασθενών με την πολυεστιακή μορφή της νόσου είναι δυνατόν να αναπτύξει non-Hodgkin λέμφωμα, σάρκωμα Karosi ή και καρκίνωμα. Για το λόγο αυτό επιβάλλεται η τακτική τους παρακολούθηση.

Εξαιτίας της σπανιότητας και του χαρακτηριστήρα της νόσου του Castleman, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα σε σχέση με την αιτιολογία της, το ρόλο του HHV-8 και άλλων ιογενών λοιμώξεων και τις σχέσεις μεταξύ αυτής και διαφόρων άλλων παθήσεων των λεμφαδένων. Η κατανόηση της παθογένειας και της φυσικής της πορείας θα οδηγήσει στην αποτελεσματικότερη θεραπεία και αντιμετώπιση της πολυεστιακής μορφής.

Summary

Single neck mass as a manifestation of Castleman's disease.

Markou K, Antoniadis A, Gountakos I, Karasmanis I, Nikolaidis V, Nikolaou A, Vital V
1st ENT University Department, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece



We report a case of Castleman disease on a 27-year-old female patient, who presented with a painless, solitary neck mass. After complete surgical excision and histopathological examination, the mass was proved to be localized Castleman's disease (hyaline vascular subtype). The patient is disease free 18 months after the operation.

Castleman disease, also called angiofollicular lymph node hyperplasia, is a rare lymphoproliferative disorder of unknown etiology. Three histologic subtypes are described –hyaline vascular (80–90%), plasma cell (10–20%), and mixed (rare). In the clinical setting, localized and multicentric entities are distinguished. Due to the lack of tumor-specific clinical, biochemical, and radiological features, final diagnosis of Castleman's disease depends on histopathology. Surgical resection of the tumor is the treatment of choice for localized disease. Prognosis is good, and adjuvant therapy is not required. In contrast, the prognosis for multicentric Castleman's disease remains poor even if multimodal treatment regimens are employed. Major clinical symptoms, histology, and therapy of the disease are

summarized.

Key words: *Castleman's disease, neck, lymphadenitis, lymph nodes.*

Βιβλιογραφία - References

1. Coscaron Blanco E. et al. Castleman disease of the Neck. *Acta Otorrinolaryngol Esp.* 2007; 58(9):440-444.
2. Zhong L, Chen G, Zhao S. Cervical Castleman disease in children. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Feb; 42(1):69-71.
3. 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; 29:670-83.
4. Papadimitriou K. *Systematic Pathology.* Litsas Publications 1990; 359-361.
5. 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; 29:670-83.
6. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956; 9:822-30.
7. Gaba AR, Stein RS, Sweet OI, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *J Clin Pathol* 1978; 6:86-90.
8. Rose C, Mahieu M, Haehulla E, Facon T, Hatron PY, Bauters F, Devulder B. Le POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997; 18:553-62.
9. Wolf M, Kessler A, Horovitz A. Benign angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) presenting as a solitary cervical mass. *J Oral and Maxillofac Surg* 1991; 49:1129-1131.
10. Parez N, Bader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999; 158:631-7.
11. Yoshizaki Y, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin 6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74:1360-7.
12. Schrock A, Gutgemann I, Kelnner S: Morbus Castleman. *HNO* 2007 Suppl 1-eHNO1 55: e29-e32.
13. Kooper DP, Tiwari RM, van der Valk P (1994) Castleman's disease as an uncommon cause of a neck mass. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 251:370-372.
14. Somdas MA, Ketenci I, Bicer S, Senturk M, Guney E. Castleman's disease as an unusual neck mass: case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113:459-61.
15. Beraldo S, Altavilla G, Bernante P, Pelizzo MR. Castleman's disease as an uncommon cause of a neck mass. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:108-11.
16. Bond SE, Palka SJ, Carls FP. Castleman's disease presenting as a midline neck mass. *Br J Plast Surg.* 2003 Jan;56(1):62-4.
17. Chih-Cheng Chen, Rong-San Jiang, Guan Chou, Ching-Ping Wang. Castleman's Disease of the Neck. *J Chin Med Assoc* 2007; 70(12):556-558.
18. Osma U, Cureoglu S, Yaldiz M, Topcu I. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia) of the neck: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258:42-4.
19. Rose C, Mahieu M, Haehulla E, Facon T, Hatron PY, Bauters F, Devulder B. Le POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997; 18:553-62.
20. Sarrot-Reynauld F, Morand P, Buisson M et le groupe francais d'etude de la maladie de Castleman. *Maladie de Castleman et infection par le virus HHV-8.* *Rev Med Interne* 1998; 19:413S.
21. Soullier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, CaZals-Hatterm D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1276-80.
22. Evans DJ. Generalized lymphadenopathy with morphological features of Castleman's disease in an HIV positive man. *Cancer* 1987; 60:2454.
23. Samoszuk M, Ramzi E, Ravel J. Disseminated persistent lymphoid hyperplasia containing Epstein Barr virus and clonal rearrangements of DNA. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2:57.
24. Tan T, Pang K, Goh H, et al. Castleman's disease of the neck: a description of four cases on contrast-enhanced CT. *The British Journal of Radiology* 2004; 77:253-256.
25. Menezes BF, Azad RM. Multicentric Castleman's disease: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2007; 1:78.
26. 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; 85:706-17.
27. Andre E. s & Maloie F. Interferon-a as first-line therapy for treatment of multicentric Castleman's disease. *Annals of Oncology* 2000; 11:1613-1614.
28. Rieu P, Droz D, Gessaln A, Grunfeld Jp, Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999; 354:1262-3.
29. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95:56-61.