

# Hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire (Maladie de Castleman) cervicale

S. KHAROUBI,

Service ORL et Chirurgie de la Face et du Cou,  
Faculté de Médecine, Université Badji Mokhtar,  
CHU de Annaba, Hôpital Dr Dorban.



## Résumé

La maladie de Castleman est une hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire rare qui se présente sous deux formes : localisée ou unicentrique, peu symptomatique, de découverte fortuite, et qui évolue favorablement avec guérison totale après exérèse complète. La forme systémique ou multicentrique se manifeste par des signes généraux (fièvre, asthénie), des manifestations viscérales diverses (foie, rate, rein) isolée ou associée à une virose (HHV, HIV) ou une tumeur maligne (sarcome, lymphome malin). Son pronostic est plus grave et le traitement complexe relevant d'une prise en charge pluridisciplinaire. Une mise au point de cette affection est faite à l'occasion d'une observation portant sur une forme unicentrique (cervicale), de découverte histologique après une cervicotomie avec une évolution favorable après 10 mois.

### >>> Mots-clés

Maladie de Castleman, hyperplasie angiofolliculaire, interleukine-6, tolicizumab, rituximab.

### Introduction

La maladie de Castleman est une affection rare, polymorphe et qui bénéficie de progrès notables. On peut la considérer comme une pathologie de la lignée des cellules folliculaires dendritiques qui repose sur un critère majeur : l'hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire et un critère mineur fréquemment associé l'hyperactivité de l'interleukine 6 (IL-6).

Un nombre important de signes, syndromes ou spécificités biologiques (virologiques) y est régulièrement rattaché mettant à jour ainsi des variétés anatomocliniques, évolutives et pronostiques très variables. Elle se présente sous deux formes : localisée ou généralisée.

## Abstract

Castleman's disease is a rare angiofollicular lymphoid hyperplasia that presents in two variety localized or unicentric, withing symptom often incidental discovery and which favourable prognostic after complete excision. The systemic or multicentric form is manifested by general signs (fever, asthenia), various visceral manifestations (liver, spleen, kidney) isolated or associated with virosis (HHV, HIV) or a malignant tumour (sarcoma, malignant lymphoma). Its prognosis is more serious and the treatment was complex necessary in multidisciplinary care. A development of this condition is made during an observation on a unicentric (cervical) case of histological discovery after cervicotomy with a favourable evolution after 10 months.

### >>> Key-words

Castleman disease, angiofollicular hyperplasia, interleukine-6, tolicizumab, rituximab.

Elle est pauci symptomatique sans spécificités biologiques ni à l'imagerie. Le diagnostic est histopathologique à partir d'un prélèvement ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale. Le pronostic est excellent dans les formes limitées et péjoratif dans les formes diffuses surtout en cas d'association morbide (infection HIV, lymphomes malins, sarcome).

### Observation clinique

Nourrisson M.A. âgé de 2 ans consulte en ORL pour une tuméfaction cervicale chronique gauche isolée évoluant depuis 5 mois. Il est correctement vacciné avec un bon

développement staturo-pondéral. Plusieurs traitements (antibiotiques, anti inflammatoires) sont restés sans effets.

L'examen clinique montre une tuméfaction cervicale de nature ganglionnaire de niveau II A gauche mesurant 40x25 mm, ferme, indolore, mobile aux deux plans et sans signes inflammatoires. L'examen des muqueuses des voies aérodigestives (fibroscopie) est sans particularités.

Un bilan biologique montrait une VS 7/17 mm, un taux de globules blancs à 6,8G/L, globules rouges à 4,52 G/L, hémoglobine 117 g/l, une lymphocytose à 60,8%, plaquettes 408 G/L, glycémie 0,90g/l, créatinine 6,05g/l.

Une échographie cervicale avait retrouvé une image hypoéchogène 43x12 mm avec renforcement postérieur et une fine capsule périphérique.

Le scanner en coupe sagittale : une image hypodense bien limitée homogène refoulant l'axe vasculaire en dedans avec des adénopathies satellites (8 à 15 mm) ne prenant pas le contraste (figure 1, 2, 3). Le téléthorax et l'échographie abdominale étaient normales.

La cytologie n'était pas concluante. Devant l'hypothèse d'une étiologie spécifique ou hématologique (lymphome), une cervicotomie sous anesthésie générale avait permis de réaliser un évidement ganglionnaire cervical sur le mode fonctionnel des territoires IIA, IIB et III, avec des suites opératoires simples. L'examen anatomopathologique était en faveur d'une maladie de Castleman dans sa variante hyaline vasculaire (figure 4, 5).

Un bilan général (imagerie, sérologie), réalisé en pédiatrie, confirmait le caractère localisé (unicentrique) de la maladie. L'examen ORL et général après 10 mois de recul est sans particularités.

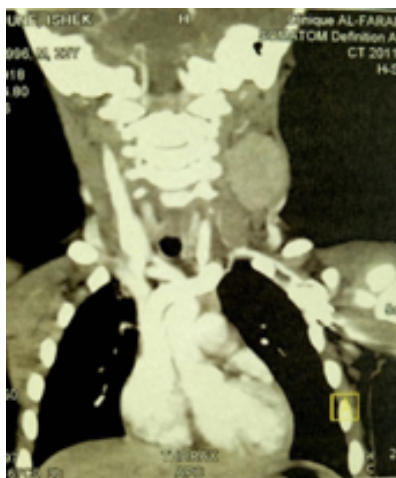


Figure 1 : TDM coupe coronale : volumineuse adénopathie IIA gauche, hypodense bien limitée refoulant l'axe vasculaire.



Figure 2 : TDM coupe sagittale : adénopathie IIA gauche.



Figure 3 : TDM coupe axiale.

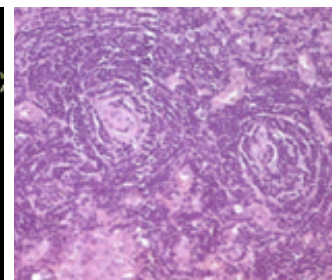


Figure 4 : Maladie de Castleman : aspect histopathologique.

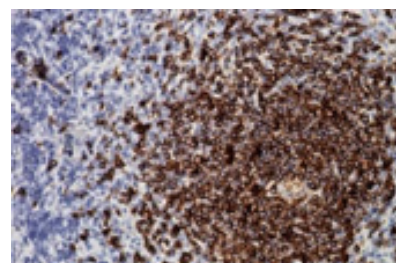


Figure 5 : Maladie de Castleman-immunomarquage CD20.

## Discussion

L'hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire est une pathologie lympho-proliférative non néoplasique aux multiples facettes, décrite par Benjamin Castleman en 1956, sur la base d'une série de 13 patients ayant des adénopathies hyperplasiques médiastinales mimant un thymome <sup>(1)</sup>. Sur le plan nosologique on retrouve cette affection sous différentes formes cliniques, isolées ou associées à d'autres pathologies ayant parfois en commun le

caractère auto-immun. Nous proposons dans le tableau 01 une classification qui rassemble les différentes présentations de cette maladie.

C'est une affection rare avec une incidence inférieure à 1 cas pour 100.000. Elle touche toutes les tranches d'âge avec une moyenne de 43 ans et des extrêmes entre 10 et 80 ans sans prédominance de sexe. Les formes pédiatriques sont peu habituelles et notre revue de la littérature nous a permis de colliger 33 cas avec un âge moyen de 12 ans <sup>(2)</sup>.

Tableau 01 : classification et différentes formes cliniques de la maladie de Castleman.

1. Maladie de Castleman vraie : unicentrique.
2. Maladie de Castleman vraie multicentrique isolée ou idiopathique et complète.
3. Maladie de Castleman multicentrique incomplète ou syndromique :
  - TAFRO syndrome
  - POEMS syndrome
4. Syndromes Castleman-like ou transitionnels :
  - Castleman et infection hhv (Human herpes virus).
  - Castleman et infection hiv (virus immunodéficience humaine).
  - Castleman et autres infections virales : EBV.....
  - Castleman et lymphomes malins non hodgkiniens.
  - Castleman et sarcomes.
  - Castleman et maladies auto immunes (Lupus systémique, Sjogren, sclérodémie, Behçet, Anémie hémolytique).
5. Maladie de Castleman associée : Crohn, Myasthénie, Amylose, Sarcoïdose.

La pathogénie de la maladie de Castleman est méconnue. Plusieurs publications rapportent le rôle pivot de l'Interleukine 6 (IL-6) dans le développement de la maladie. L'implication des virus a été également signalée en particulier une association avec Human Herpes Virus-8 (HHV-8) et l'HIV notamment dans les formes généralisées <sup>(3)</sup>. D'autres études biologiques ont mis en évidence la présence d'ARN affilié à certains Herpes virus en particulier EBV de même qu'une possible implication du CMV <sup>(4,5)</sup>.

Sur le plan clinique, il existe deux formes : la forme localisée ou unicentrique (86,67%) et la forme généralisée (13,33%), systémique ou multicentrique <sup>(6)</sup>. Le délai diagnostique peut être prolongé avec une moyenne de 18 mois (forme unicentrique). Les formes unicentriques sont asymptomatiques dans 51% des cas, découvertes à l'occasion d'un examen systématique ou d'un bilan

complémentaire. L'atteinte médiastinale prédomine et se voit entre 30 et 70% des cas, suivie par la région cervicale dans 23%, l'abdomen (20%), la région axillaire 5%, et le pelvis dans 2% des cas <sup>(7,8)</sup>.

Il s'agit essentiellement d'un syndrome tumoral (ganglionnaire) d'apparition progressive et isolée. La localisation est ubiquitaire mais touche préférentiellement le territoire lymphatique V ou IV <sup>(9,10)</sup>. La tumeur atteint en moyenne 6 cm lors du diagnostic (1 et 12 cm) <sup>(11)</sup>. Les signes généraux sont rares sous forme de fièvre, asthénie (20%), sueurs nocturnes (18%). Plusieurs localisations de la maladie de Castleman ont été rapportées dans la littérature : parotide, glande sous-mandibulaire, nasopharynx, région rétro-pharyngée, infra-temporale, palais dur, trachée, œsophage, thyroïde et orbite <sup>(12,13,14)</sup>. L'atteinte peut être également hépatique, splénique, mésentérique, rénale, rétro-péritonéale, surrénalienne, vésicale, pancréatique et intracrânienne.

Les formes systémiques ou multicentriques sont toujours symptomatiques : asthénie (65%), fièvre (69%), sueurs (67%), adénopathies périphériques (84%), hépatosplénomégalie (74%), œdèmes, ascite et pleurésie <sup>(2,3)</sup>. Certaines formes syndromiques sont affiliées à cette maladie, le syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie et atteinte cutanée), qui se voit dans 25% des cas et le TAFRO syndrome (thrombocytémie, anasarque, fièvre et élévation C-protéine réactive, dysfonctionnement rénal et organomégalie) <sup>(15)</sup>. L'association à un sarcome de Kaposi, un lymphome ou une autre affection auto-immune est possible.

Le bilan paraclinique ne permet pas de faire le diagnostic mais contribue à une évaluation globale de la maladie. Sans être spécifique il comporte une VS et CRP traduisant l'intensité de la réaction inflammatoire (77%), une formule numération sanguine (anémie, thrombopénie), une gammopathie polyclonale (73%), un bilan hépatique, fibrinogène, IL-1, IL-6 et dosage du VEGF (vascular epithelial growth factor). La sérologie est systématique HIV (Elisa), EBV (PCR), HHV-8 (DNA-PCR), hépatite B <sup>(16)</sup>.

L'imagerie non spécifique vise à établir un bilan précis du syndrome tumoral : siège, extension, localisations multiples, retentissement sur les organes de voisinage ; et offre une lisibilité pour le traitement chirurgical. Elle repose sur l'échographie, le scanner et l'IRM.

Le scanner montre une masse homogène avec rehaussement après injection de contraste, les calcifications sont rares et plutôt centrales. L'IRM montre un hyposignal

T1 et hypersignal T2. Un signal hypo-intense linéaire avec une arborisation assimilée à une calcification et image étoilée centrale au sein d'une adénopathie, est très suggestif d'une maladie de Castleman <sup>(17)</sup>. Par ailleurs il est intéressant d'étudier la prise de contraste de la lésion (blush) car pouvant prédire le caractère vascularisé de la lésion (en cas de chirurgie).

La tomographie par émissions de positrons au 18F-fluorodésoxyglucose permet un bilan de la distribution de la maladie (multicentriques, association à un lymphome). Elle possède de plus une valeur pronostique (gravité en cas d'un indice Suv-max 3,7 à 6,5) <sup>(18)</sup>.

La cytologie est difficile, écho ou scanno-guidée, elle fait appel à des techniques cytomorphologiques et immunocytochimiques. Le frottis montre un agencement en anneau concentrique de lymphocytes matures entourant un centre pauci cellulaire avec une prolifération vasculaire et des cellules folliculaires dendritiques <sup>(19)</sup>.

Le diagnostic de maladie de Castleman est histologique sur une biopsie ou une pièce d'exérèse chirurgicale (cervicotomie, médiastinoscopie), en montrant une prolifération lymphocytaire de type polyclonale. Il existe trois formes histologiques : hyalino-vasculaire (unicentrique 80 à 90%), plasmocytaire (multicentrique 10 à 20%), et mixte (rare 2%).

L'étude immunohistochimique obligatoire montre un profil positif pour les marqueurs CD20, CD43, CD3, CD5, BCL6 et négatifs pour BCL2, CD56 et Cyclin D1 <sup>(20,21)</sup>.

Le diagnostic différentiel se pose avec les lymphomes, la tuberculose, les métastases des cancers thyroïdiens, maladie de Kimura et la maladie à IgG-4 <sup>(22,23)</sup>. L'association d'une maladie de Castleman à un sarcome de Kaposi se voit dans 13% des cas (HIV négatif), 75% (HIV positif) et dans 18% des cas à un lymphome non hodgkinien.

L'évolution de la maladie de Castleman est fonction de sa forme clinique. La forme unicentrique évolue favorablement avec une guérison totale après exérèse tumorale complète. Des récurrences ont été rapportées <sup>(24)</sup>.

Les formes multicentriques sont plus graves, avec une survie moyenne à 30 mois et une évolution fatale suite à des complications infectieuses ou tumorales malignes (sarcome, lymphomes malins, plasmocytome, myélome multiple).

La prise en charge est fonction du stade de la maladie. La chirurgie est le traitement de base des formes localisées. Elle peut être hémorragique (certains ont préconisé une embolisation) et doit être la plus complète possible <sup>(25)</sup>.

En cas de résection incomplète ou irréalisable (tumeur profonde) on bascule vers un protocole de corticothérapie, anticorps monoclonal ou de radiothérapie.

La radiothérapie utilise 30 à 45 Gy et entraîne une rémission dans 50% des cas <sup>(26)</sup>.

Dans les formes multicentriques, le traitement chirurgical est rarement approprié et pourrait seulement entraîner une réduction du volume tumoral à traiter et atténuer le syndrome inflammatoire.

Cette indication doit être sélective à étudier au cas par cas. Ces formes systémiques nécessitent une concertation pluridisciplinaire, et parfois un avis auprès des centres d'expertises spécialisées.

Les possibilités thérapeutiques sont multiples qui doivent tenir compte du statut de chaque patient et selon une escalade par pallier <sup>(27)</sup>. On dispose de la corticothérapie, chimiothérapie (CHOP, ABVD), immunomodulateurs (interféron alpha, thalidomide).

Les biothérapies ont apporté une offre de soins supplémentaire et prometteuse ; rituximab, tocilizumab, bortezinid. Un protocole CHOP-rituximab a apporté un bénéfice significatif dans les formes associées au virus HIV (associé aux agents rétroviraux). Le tolicizumab a reçu une validation pour l'association maladie de Castleman-HHV-8 <sup>(28)</sup>.

## Conclusion

La maladie de Castleman, en particulier dans sa forme localisée, doit faire partie de la discussion diagnostique devant toute tumeur cervicale progressive (adénopathie), en particulier chez l'enfant au même titre que la tuberculose, le lymphome ou les autres adénites (spécifiques ou pas).

L'approche chirurgicale permet un diagnostic (histologie) et un traitement efficace (guérison en cas d'exérèse complète).

Les formes multicentriques sont plus complexes et de pronostic plus grave avec une association possible à une infection par l'Human Herpes Virus, HIV ou à une néoplasie maligne (sarcomes, lymphomes malins).

Les thérapeutiques modernes (chimiothérapie ciblée) ont permis certaines avancées avec une certification dans certaines formes anatomocliniques mais nécessitent encore des études plus poussées.

La génétique mérite un intérêt particulier aussi bien comme apport à la compréhension pathogénique que pour les possibilités thérapeutiques.

**Date de soumission**

21 Mai 2020.

**Liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Iconographie**

Propriété de l'auteur, en rapport avec ce travail.

**Références**

1. Castleman. B, Iverson. L, Menendez. Vp. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma Cancer 1956; 9:822-30.
2. Cohn Je, Johnson Pg, Balasubramanian M, Terk AR Castleman Disease Presenting as a Supraclavicular Neck Mass in a Child. Ear Nose Throat J. 2019 Jan 31;145561318824475. doi: 0.1177/0145561318824475.
3. Talat. N, Schulte. KM Castleman's Disease:
4. Systematic Analysis of 416 Patients from the Literature the Oncologist 2011; 16:1316-1324.
5. Chen. CH, Liu. HC, Hung. TT, Liu. TP. Possible roles of Epstein-Barr virus in Castleman disease J Cardio thorac Surg. 2009 Jul 9; 4:31. doi: 10.1186/1749-8090-4-31.
6. Lin. CY, Chang. YL Castleman's Disease in the Head and Neck Region: Meta-analysis of Reported Cases in Taiwan and Literature Review J Formos Med Assoc 2010;109(12):913-920.
7. Chen. CC, Jiang. RS, Chou. G, Wang. CP Castleman's Disease of the Neck J Chin Med Assoc December 2007 Vol 70 No 12 556-558
8. Shivane. A, Pearce. A, Khatib. N, Smith. MEF. EBV+ HHV-8+ multicentric Castleman disease with Plasma blastic aggregates in an HIV+ man: an evolving Clinicopathologic entity. Int J Surg Pathol. 2018;26(4):338-41.
9. Martin. CM, Gallart. RM, Santos. CA, Rodriguez. MFF, Casasnovasa. Ab Castleman's Disease in the Paediatric Neck Acta Oto-rinolaringol Esp. 2018;69(2):117-119.
10. Chen. CC, Jiang. RS, Chou. G, Wang. CP Castleman's Disease of the Neck J Chin Med Assoc December 2007 Vol 70 No 12 556 - 558.
11. Rabinowitz MR, Levi J, Conard K, Shah UK. Castleman disease in the pediatric neck: a literature review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148(6):1028-1036.
12. Hamilton J, Mandel L. Rare Submandibular Presentation of Pediatric Castleman Disease: Case Report. J Oral Maxillo-fac Surg. 2017 Apr;75(4):763-766. doi: 10.1016/j.joms.2016.10.021. Epub 2016 Oct 28.
13. Choi. DL, Brannock. K, Tang. AL. Castleman Disease Presenting as a Parapharyngeal Mass: A Case Report and Review of the Literature. Clin Med Insights

- Case Rep. 2019 Jun 24; 12:1179547619853799. doi: 10.1177/1179547619853799.
14. Li. P, Liu. H, Li. H, Li. A, Yu. G, Yin. W. Hyaline vascular variant of unicentric Castleman disease of the tonsil: a case report. Diagn Pathol. 2019 Jun 29;14(1):70. doi: 10.1186/s13000-019-0836-y.
15. Islamoğlu. Z, Duman. AE, Sirin. G, Yilmaz. H, Mengüç. MU, Erçetin. Y, Bozkurt. S, Hülagü. S, Çelebi. A Tafro Syndrome: A Case Report from Turkey and Review of the Literature. IJHOSCR 12(4) October, 1, 2018 53 59
16. Nabel. CS, Sameroff. S, Shilling. D, Alapat. D, Ruth. JR, Kawano. M And al., Virome capture sequencing does not identify active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease. PLoS One. 2019 Jun 26;14(6): e0218660. doi: 10.1371/journal.pone.0218660. eCollection 2019.
17. Rao. VM, Reiter. D, Mccue. P Isolated Castleman Disease of the Neck: MR Findings AJNR 16:669-671, Apr 1995 0195-6108/95/1604 -0669.
18. Ding. Q, Zhang. J, Yang. L 18F-FDG PET/CT in multicentric Castleman disease: a case report Ann Transl Med 2016;4(3):58
19. Harries LJ, Shelton D, Rana DN, Narine N, Karunarathne D. Castleman's disease diagnosed on fine needle aspiration cytology: A multidisciplinary approach to diagnosis Cytopathology. 2018 Aug;29(4):398-399. doi: 10.1111/cyt.12539. Epub 2018 Mar 26.
20. Chauveau. B, Le Loarer. F, Baccib. J, Baylac. F, Dubusc. P, Linga. C, Parrens. M. Maladie de Castleman localisée avec prolifération lymphoblastique T indolente Annales de pathologie (2019) 39, 29-35.
21. Ren. N, Ding. L, Jia. E, Xue. J Recurrence in unicentric Castleman's disease postoperatively: a case report and literature review BMC Surgery (2018) 18:1 DOI 10.1186/s12893-017-0334-7.
22. Hu. J, Peng. J Mixed-type Castleman Disease Can Mimic IgG4-Related Disease Arch Rheumatol 2018;33(4):496-497doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6891
23. Kumar. A, Aggarwal. K, Agrawal. H, Sharma. S, Garg. PK Unicentric Castleman Disease: An Unusual Cause of An Isolated Neck Mass Malays J Med Sci. 2016; 23(4):86-89. doi: 10.21315/mjms2016.23.4.12
24. Buesing K, Perry D, Reyes C, Abdessalam S. Castleman disease: surgical cure in pediatric patients. J Pediatr Surg. 2009;44: E5
25. Robert JH, Sgourdos G, Kritikos N, Didier D, Terraz S. Preoperative embolization of hypervascular Castleman's disease of the mediastinum. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008; 31:186-8.
26. Van Rhee. F, Greenway. A, Stone. K Treatment of Idiopathic Castleman Disease Hematol Oncol Clin N Am 32 (2018) 89-106.
27. Flejsierowicz. M, Ahmed. MS, Kotov. P, Cheng. YC. Successful treatment of aggressive HIV-associated multicentric Castleman's disease: a case report. WMJ. 2008 Jul;107(4):191-4.
28. Kapriniotis. K, Lampridis. S, Mitsos. S, Patrini. D, Lawrence. DR, Panagiotoopoulos. N Biologic Agents in the Treatment of Multicentric Castleman Disease Turk Thorax J 2018; 19(4): 220-5.

**Courrier  
des lecteurs****Réagissez à la Revue El-Hakim**

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle .