

# Der idiopathische multizentrische Morbus Castleman (iMCD): Eine diagnostische Herausforderung zwischen Autoimmunerkrankung, Malignom und Infektion

CME-Webinar

Prof. Dr. med. Kai Hübel, Köln  
Dr. med. Florian Weber, Regensburg

# Referenten

## **Prof. Dr. med. Kai Hübel**

Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie  
und Internistische Onkologie  
Chefarzt Onkologie  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln

## **Dr. med. Florian Weber**

Facharzt für Pathologie  
Marksteinstr. 7  
93161 Sinzing

### **Transparenzinformationen arztCME**

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potentielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Prof. Hübel erklärt Zuwendungen von folgenden Firmen erhalten zu haben: Roche, Celgene/BMS, Hexal, Gilead, Servier, Sanofi, EUSA Pharma. Dr. Weber erklärt Zuwendungen von folgenden Firmen erhalten zu haben: Roche, Celgene, MSD, EUSA Pharma.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1950 EUR durch EUSA Pharma GmbH unterstützt\*. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 1950 EUR.

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf [www.arztCME.de](http://www.arztCME.de) online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

\*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein. Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen

# Disclosures

Prof. Dr. med. Kai Hübel

- Roche
- Celgene/BMS
- Hexal
- Gilead
- Servier
- Sanofi
- EUSA Pharma

Dr. med. Florian Weber

- Roche
- Celgene
- MSD
- EUSA Pharma

# Gliederung

- Übersicht Morbus Castleman (Dr. Weber)
- Klinische Symptomatik, Diagnostik und Differentialdiagnosen des iMCD (Prof. Hübel)
- Histopathologische Diagnostik (Dr. Weber)
- Therapeutisches Vorgehen (Prof. Hübel)

# Erstbeschreibung

von BENJAMIN CASTLEMAN (1906-1982), Pathologe im Massachusetts General Hospital, als  
*„Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling Thymoma“*  
(1956)



# Varianten

## LYMPHKNOTEN MIT CASTLEMAN-TYPISCHER HISTOLOGIE

Klinisch multizentrischer M. Castleman  
(≥2 LK-Stationen)

Klinisch unizentrischer  
M. Castleman (uCD)  
(1 LK-Station)

Ausschluss anderer  
Erkrankungen

POEMS-assoziiertes  
multizentrisches  
M. Castleman

Idiopathisches  
multizentrisches  
M. Castleman (iMCD\*)

HHV8-assoziiertes  
M. Castleman  
(>90% HIV-pos.)

Infekt-assoziiert (z. B.  
EBV, HIV, TBC)

Hypervaskulärer Typ

Plasmazellulärer Typ

Autoimmunerkrankungen  
(z. B. SLE, RA)

Mischtyp

Andere  
lymphoproliferative  
Erkrankungen (z. B.  
Lymphom, ALPS)

\*inkl. TAFRO-Syndrom  
(Syn.: Castleman-Kojima-  
Erkrankung):

**Thrombozytopenie**

**Anasarka**

**Fieber**

**Retikuläre Fibrose**

**Organomegalie**

# Epidemiologie

- Normalbevölkerung: 10-Jahres-Prävalenz ca. 2,4-20/1 Mio. Einwohner
  - Entspricht ca. 20-200 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland (uCD und iMCD)

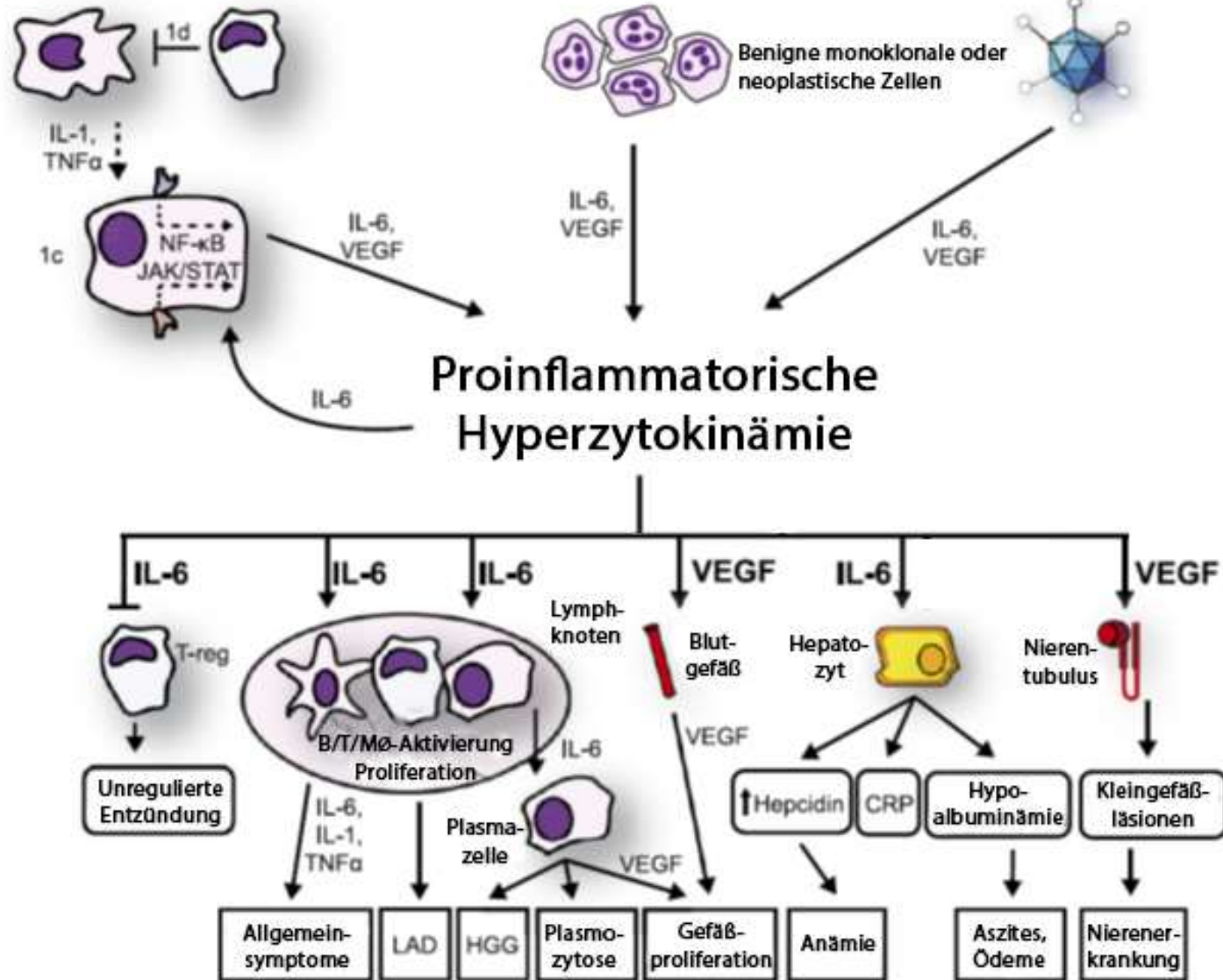
**Aber**: hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle aufgrund problematischer Diagnosestellung

- Häufiger bei HIV-Patienten: 4,3 Fälle auf 10.000 Patientenjahre, bei in den letzten Jahren leicht steigender Tendenz aufgrund antiretroviraler Therapie

Hypothese: systemische entzündliche Erkrankung

Hypothese: Paraneoplastisches Syndrom

Hypothese: Viral induziert

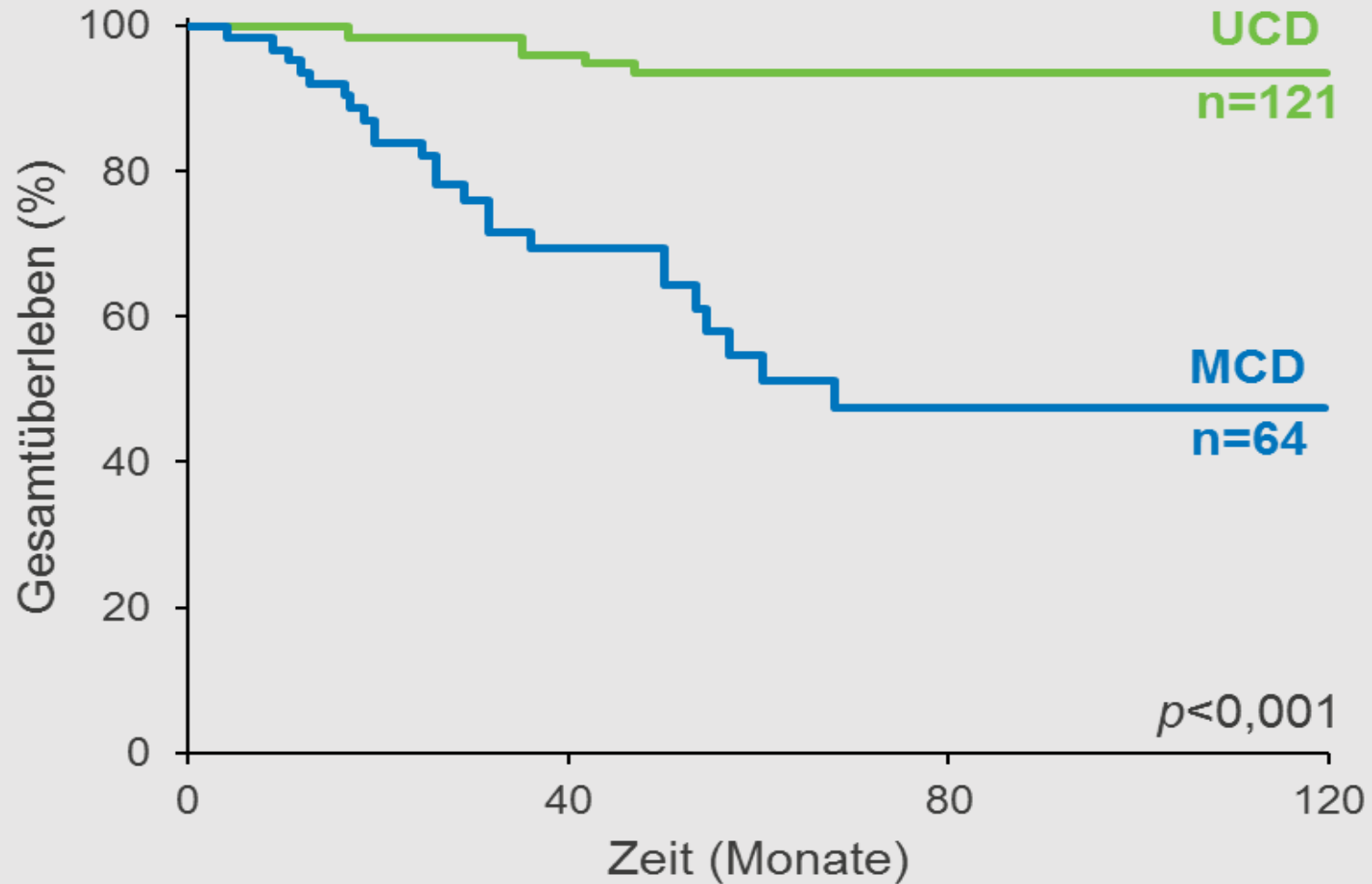




# Vergleich: unizentrischer vs. multizentrischer MCD

Characteristics	UCD	MCD
Localization	<b>One site</b> (usually the mediastinum) but can also occur in the neck or abdomen	<b>Multifocal</b>
Peak age	<b>Fourth decade</b>	<b>Sixth decade</b>
Symptoms	May have symptoms due to <b>compression of vital structures</b> ; <b>rare systemic symptoms</b>	<b>Frequent systemic symptoms</b> such as fever, night sweats, weight loss
Extent of lymphadenopathy	<b>Central</b>	<b>Disseminated</b>
Organomegaly	<b>Rare</b>	<b>Frequent</b> (particularly hepatomegaly)
Laboratory abnormalities	<b>Occasional</b>	<b>Common</b>
Histopathology	Mainly <b>Hyaline vascular variant</b>	Mainly <b>Plasmacytic variant</b>
HHV-8 association	<b>No</b>	<b>Yes/No</b> There is both HHV-8 associated MCD and non-viral (idiopathic) MCD
Therapy required	<b>Surgery</b> ; possibly radiation if inoperable	Various <b>systemic therapies</b> (chemotherapy, rituximab, and anti-IL-6 therapies such as siltuximab and tocilizumab)
Progression to lymphoma	<b>Rare</b>	<b>More likely</b>
Clinical course	<b>Benign/indolent</b>	<b>Aggressive</b>
<b>IL-6 Upregulation</b>	<b>Some.</b> B-cell germinal centers of <b>single lymph node</b>	<b>Significant. Multiple lymph nodes</b> B-cell germinal centers overexpressing IL-6 causing systemic and acute symptoms

# Prognose



MCD=multizentrischer Morbus Casteman; UCD=unizentrischer Morbus Castleman.  
Zhang X, et al. *Cancer Sci.* 2018;109(1):199-206

# Klinik des iMCD

Generalisierte Lymphadenopathie: Vergrößerung mehrerer Lymphknotenregionen

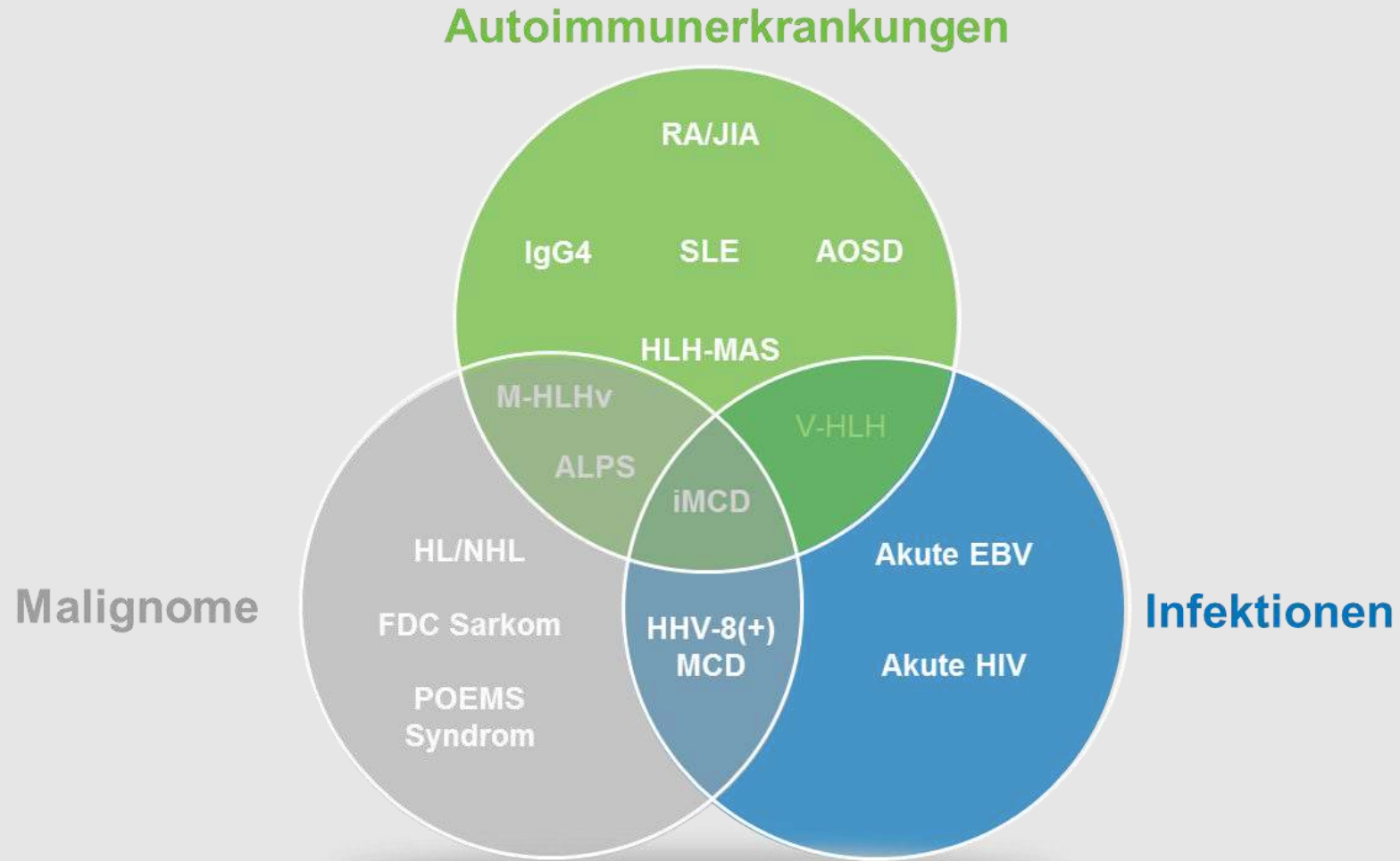
Organomegalie: Vergrößerte Leber und/oder Milz

Symptome: Fieber, Nachtschweiß, Fatigue, Gewichtsverlust

Flüssigkeitsansammlung: Ödeme, Aszites

Laborveränderungen: Anämie, Hypalbuminämie, CRP-Anstieg

# Differentialdiagnosen des iMCD



# Differentialdiagnosen des iMCD

## Infektionen

- Aktive HIV-Infektion
- EBV-bedingte lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. infektiöse Mononukleose oder chronisch aktive EBV-Infektion
- Entzündung und Adenopathie bedingt durch unkontrollierte Infektionen

## Autoimmun-/autoinflammatorische Erkrankungen

- Systemischer Lupus erythematodes
- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Still des Erwachsenen (AOSD)
- Juvenile idiopathische Arthritis
- Autoimmun bedingte lymphoproliferative Syndrome
- Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom

## Maligne Erkrankungen

- Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)
- Multiples Myelom
- Follikuläres dendritisches Retikulumzellsarkom
- POEMS-Syndrom

# Histopathologische Diagnostik

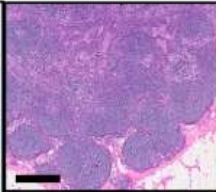
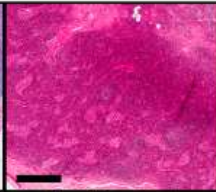
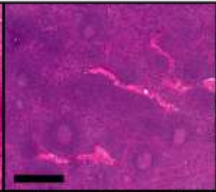
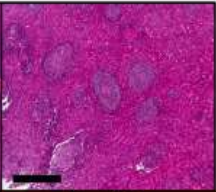
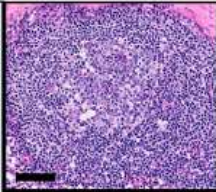
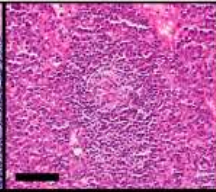
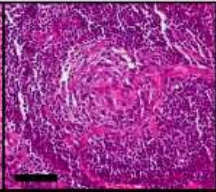
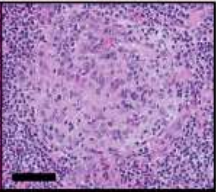
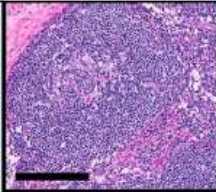
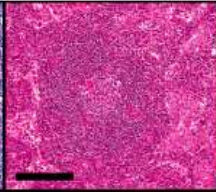
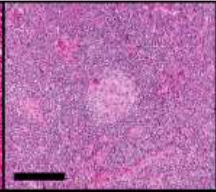
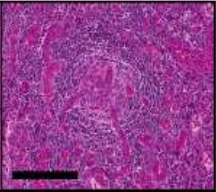
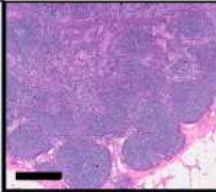
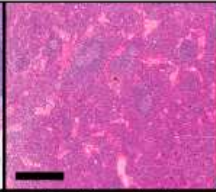
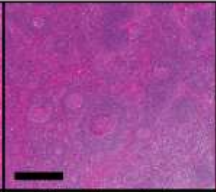
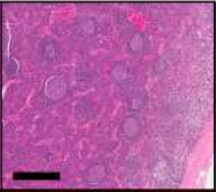
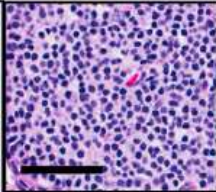
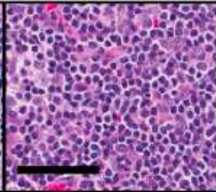
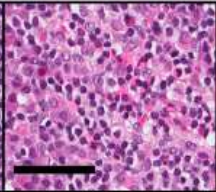
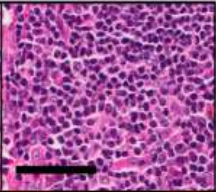
Wichtig: histologische Diagnose an Stanzbiopsien aus Lymphknoten schwierig bis unmöglich; in der Regel nur Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. hochmalignes Lymphom, infektiöse Lymphadenopathie, Metastasen) möglich

Bei klinischem Verdacht auf Morbus Castleman auf Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens beharren; möglichst den größten und bildgebend auffälligsten Lymphknoten entfernen lassen!

# Histopathologische Kriterien

- A** Regressive Keimzentren
- B** Prominenz follikulär dendritischer Zellen (FDCs)
- C** Hypervaskularisation
- D** Lymphofollikuläre Hyperplasie
- E** Plasmozytose

*Für Diagnose iMCD: negativer Nachweis von HHV8/KSHV immunhistochemisch (LANA-1)*

Grade	0	1	2	3
<b>A</b> Regressed Germinal Centers (GCs)	 No Regressed GCs	 Few Regressed GCs	 Many Regressed GCs	 Most GCs Regressed
<b>B</b> Follicular Dendritic Cell (FDC) Prominence	 No FDC Prominence	 Mild FDC Prominence	 Moderate FDC Prominence	 Very Prominent FDCs
<b>C</b> Vascularity	 Normal	 Mildly Increased	 Moderately Increased	 Very Prominent
<b>D</b> Hyperplastic Germinal Centers	 No Hyperplastic GCs	 Few Hyperplastic GCs	 Many Hyperplastic GCs	 Most GCs Hyperplastic
<b>E</b> Plasmacytosis	 Normal	 Mildly Increased	 Moderately Increased	 Very Increased ("Sheet-like")

Konsensus-Kriterien für iMCD:

mind. Grad 2-3 für  
regressive Keimzentren

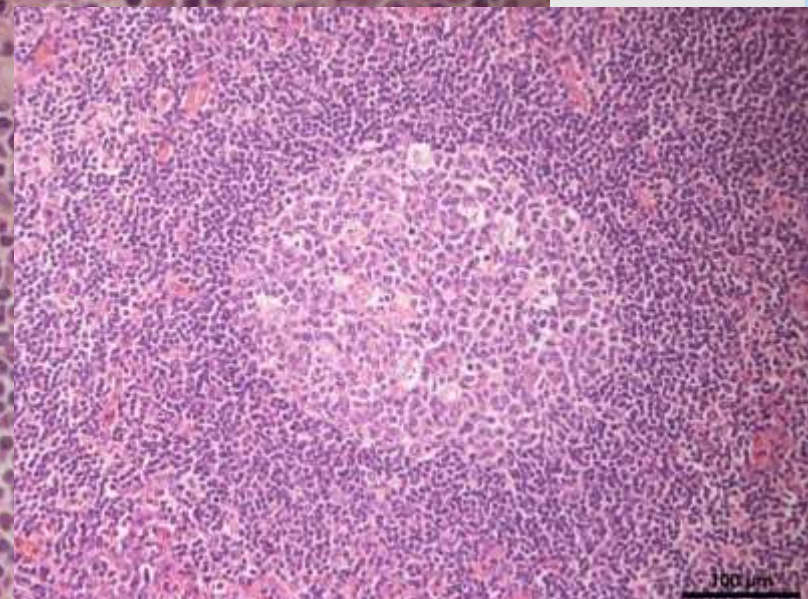
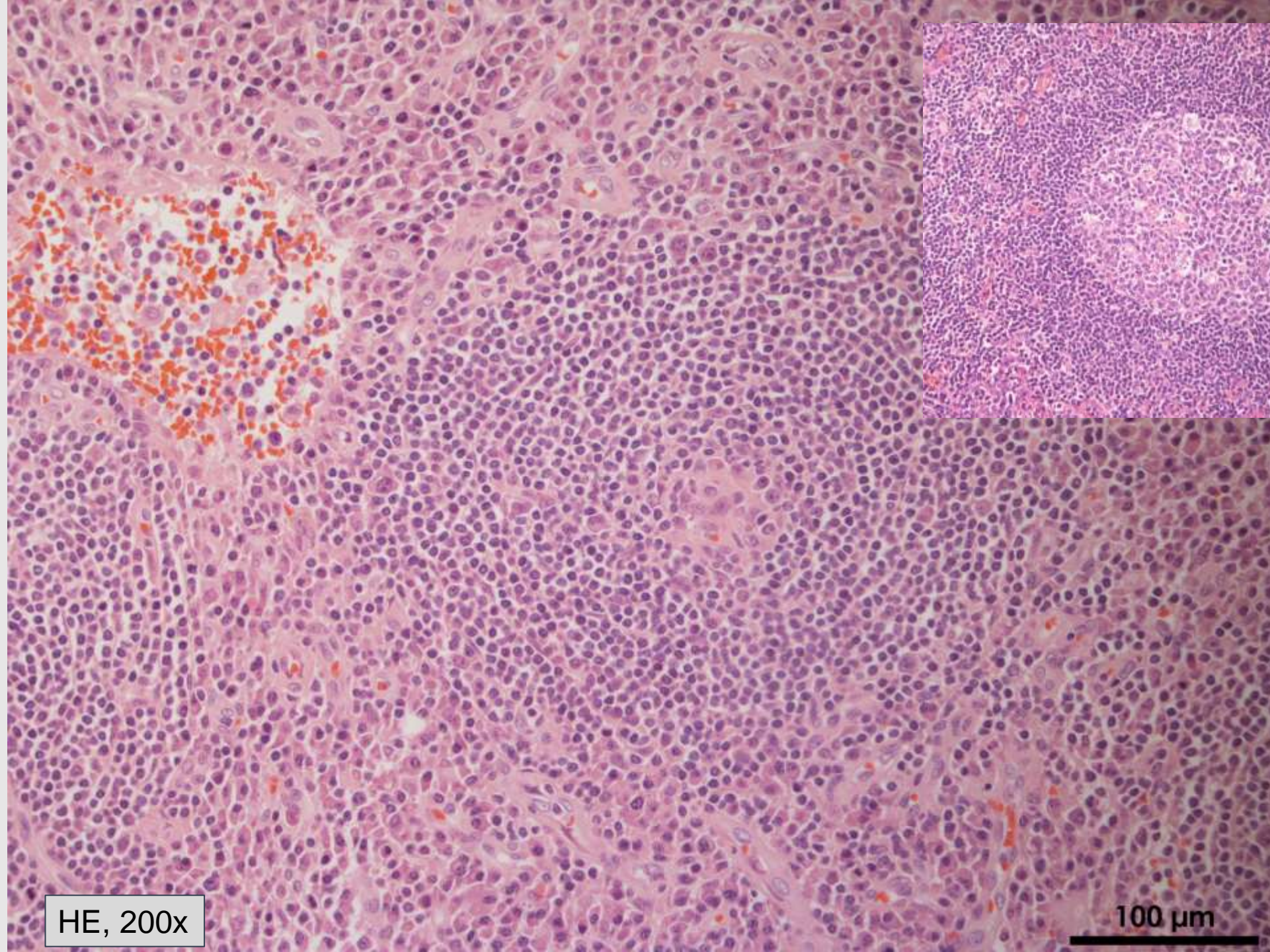
**oder**

Plasmozytose notwendig!



# Regressive Keimzentren

- Verlust von Keimzentrumslymphozyten (CD10+)
- keine „Sternhimmelmakrophagen“
- Hyalinose
- expandierte Mantelzone mit „Zwiebelschalen“-Aspekt

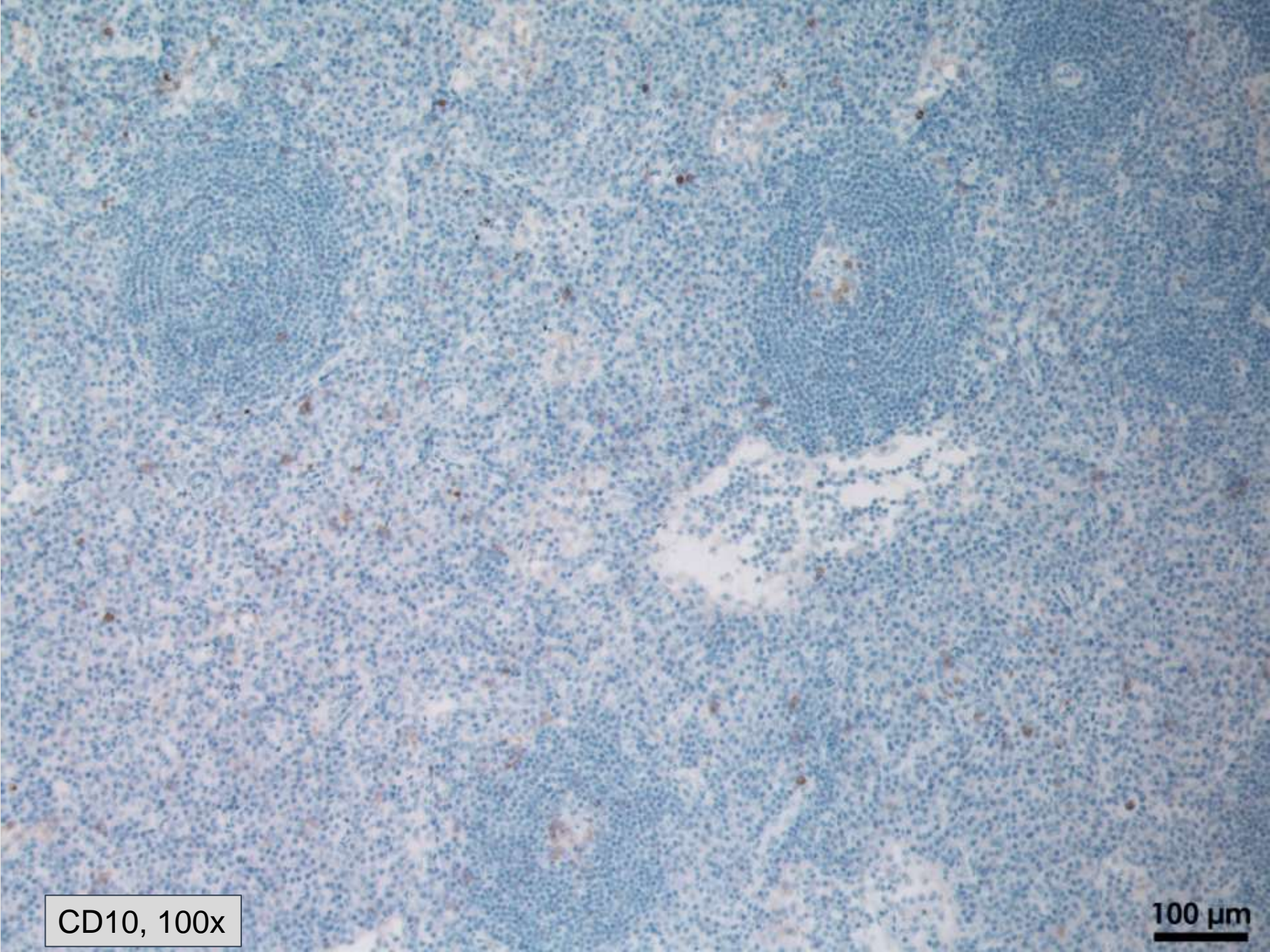


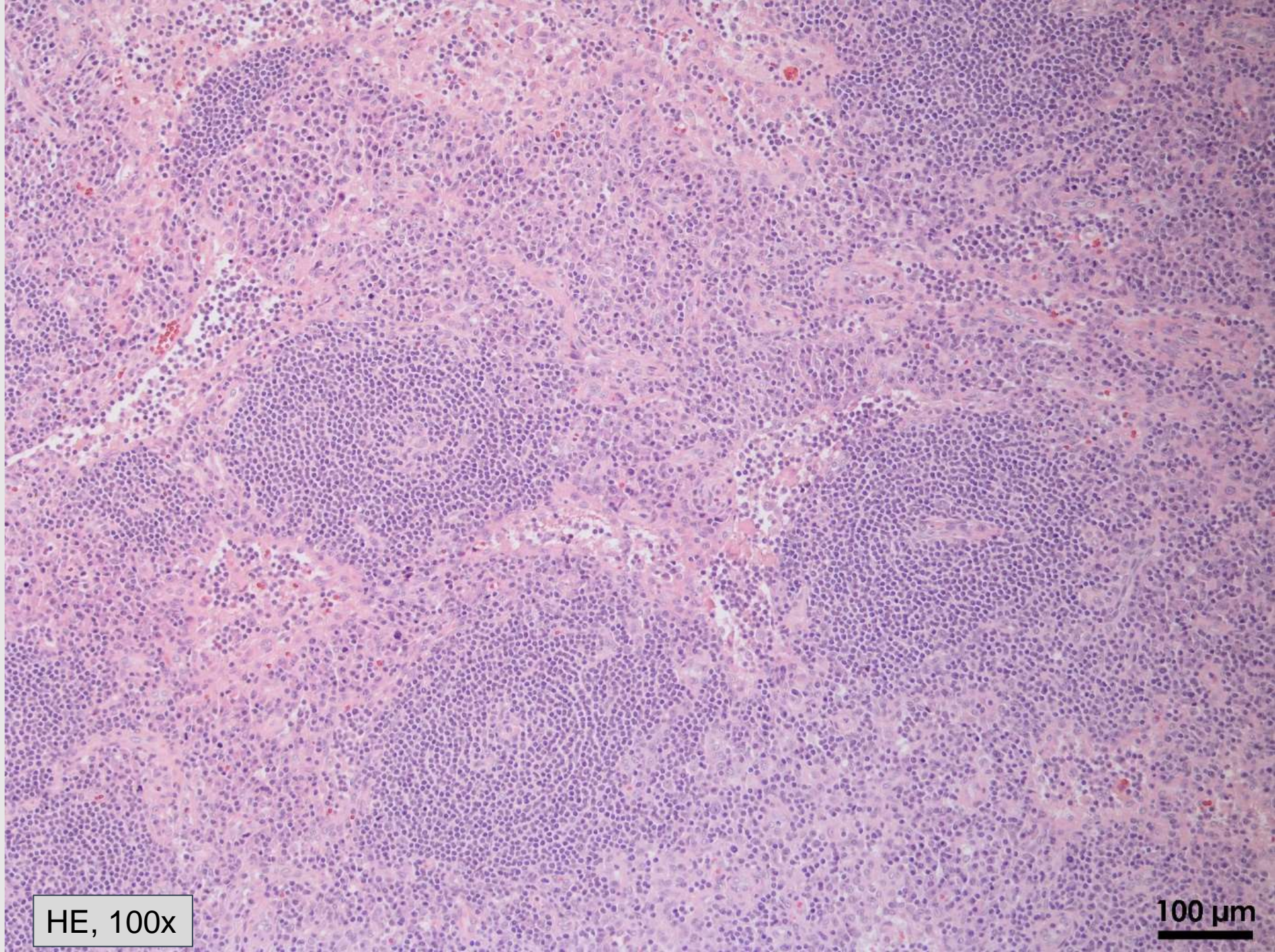
HE, 200x

100 µm

CD10, 100x

100  $\mu$ m



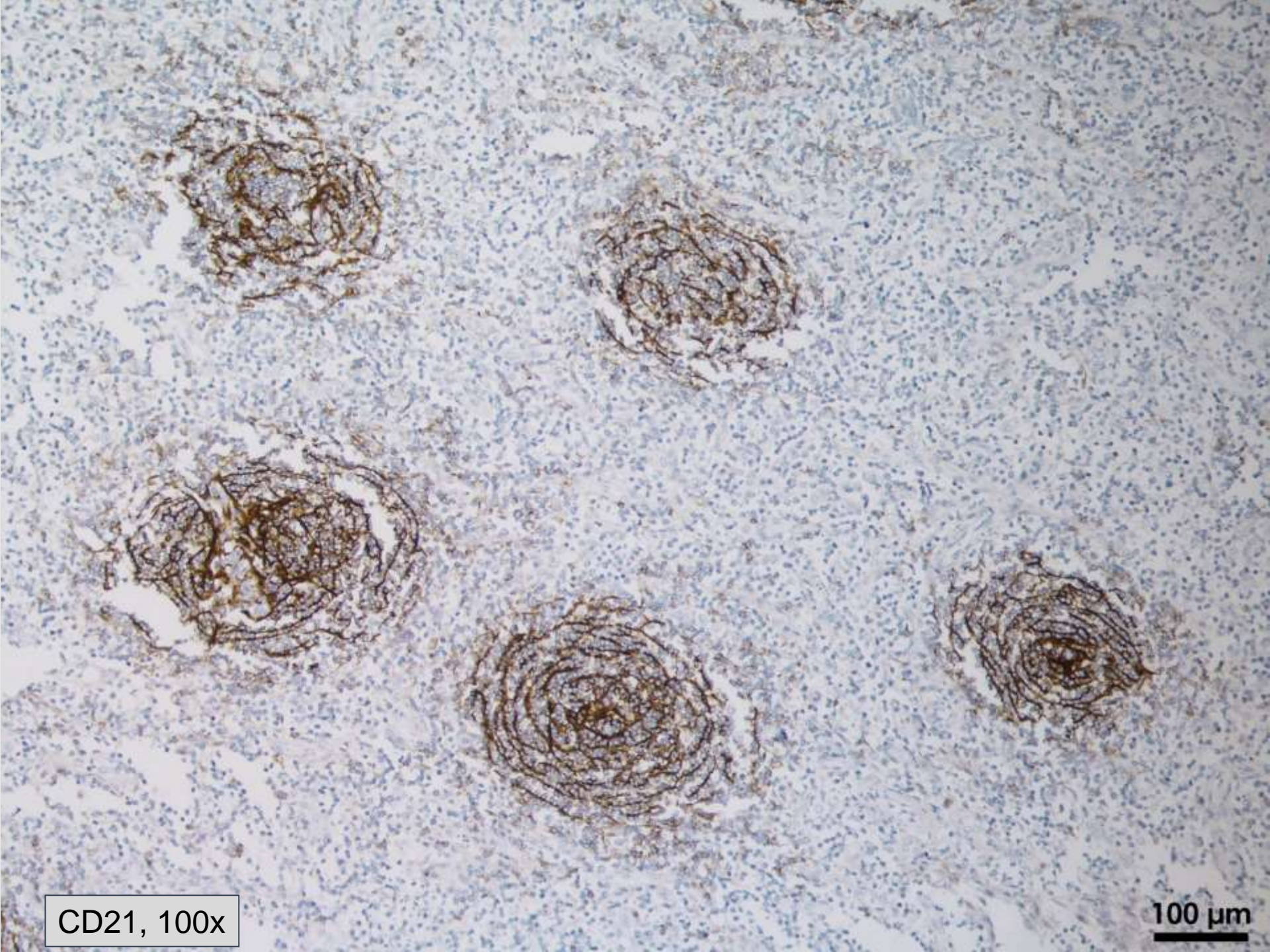


HE, 100x

100  $\mu$ m

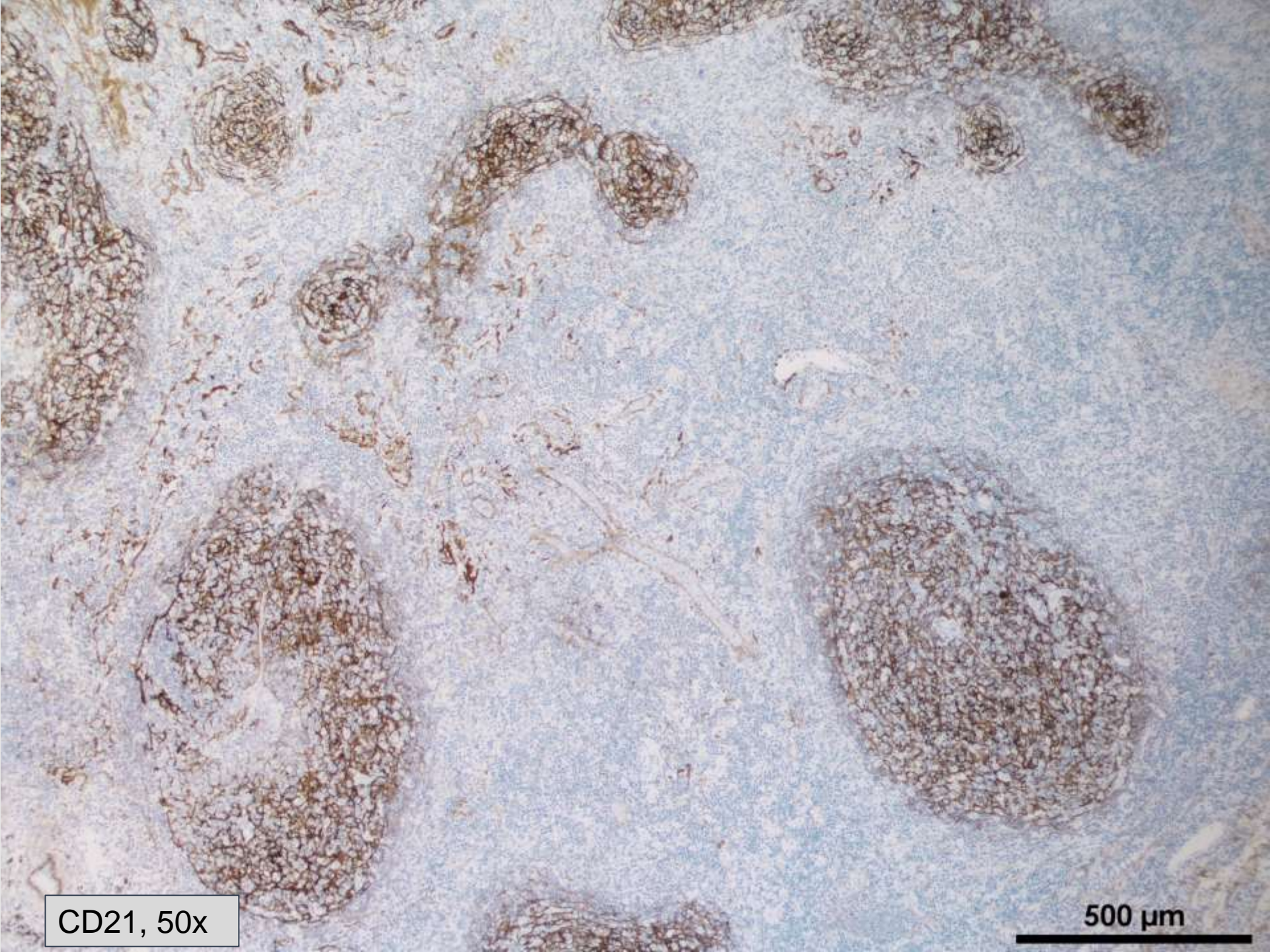
# Prominenz follikulär dendritischer Zellen

- prominente, konzentrische Netzwerke von FDCs in Keimzentren (IHC: CD21/CD23)
- keine Zerstörung der Netzwerke (DD Marginalzonenlymphom)



CD21, 100x

100 μm



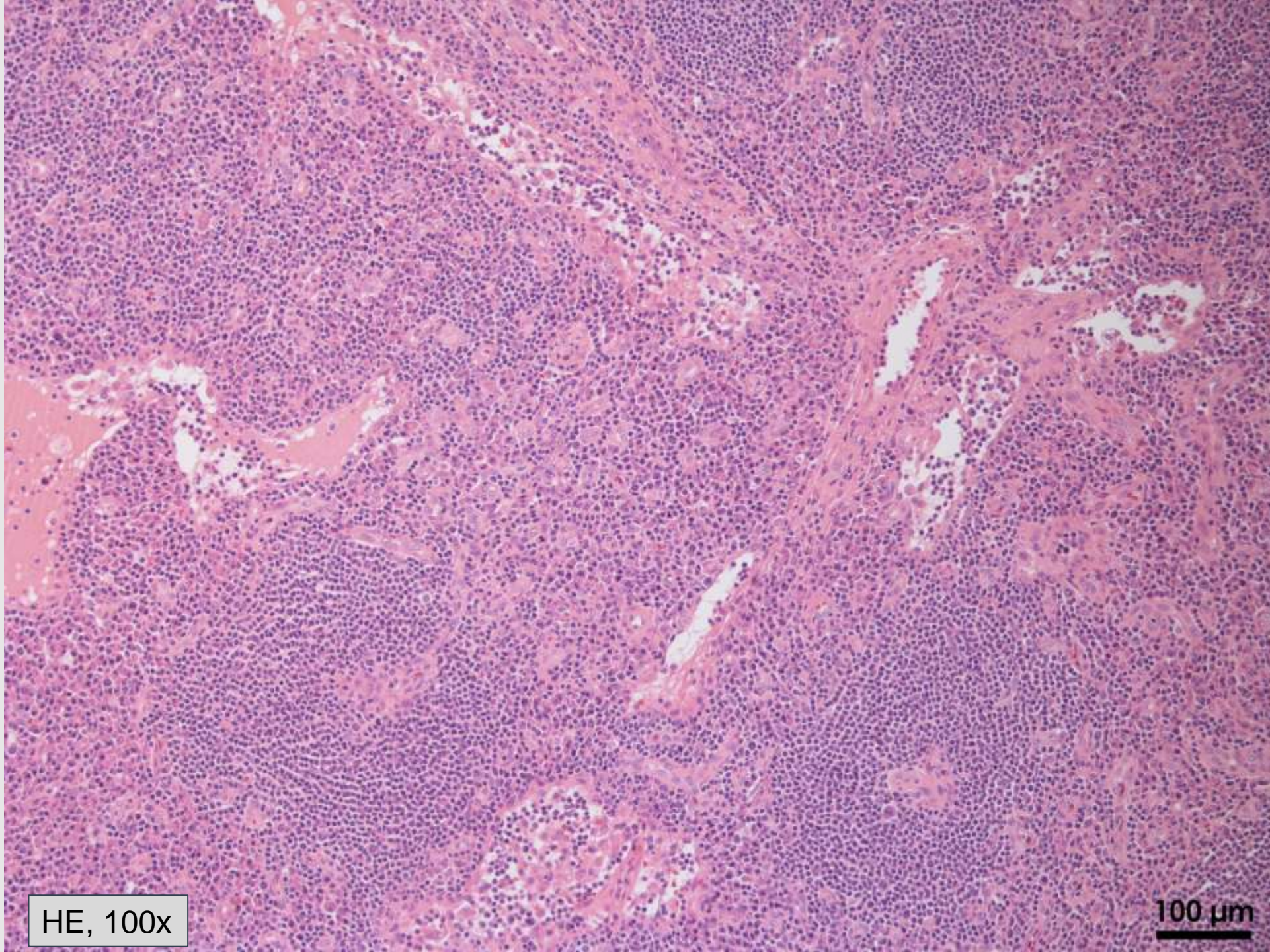
CD21, 50x

500 μm

# Hypervaskularisation

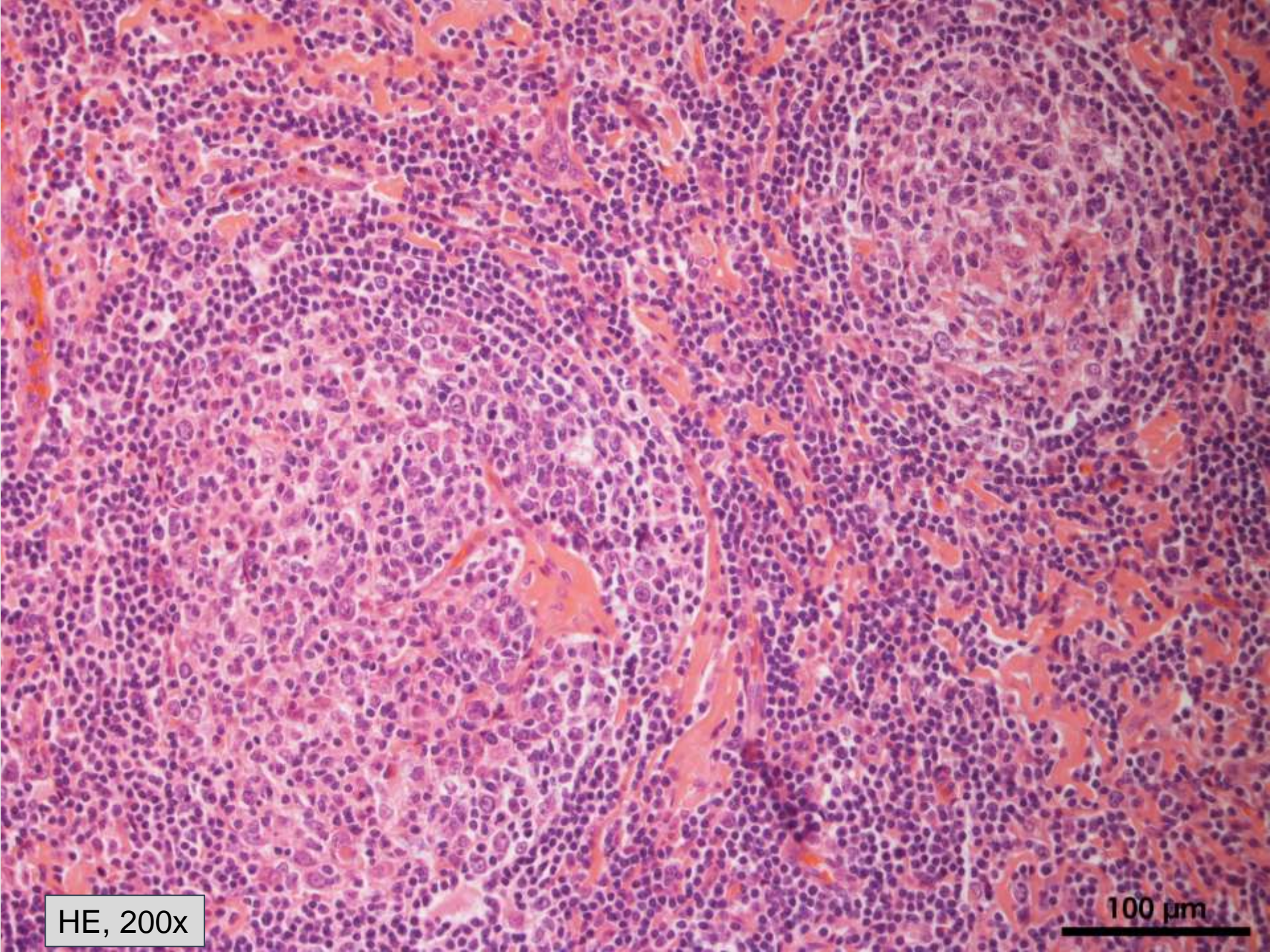
- erhöhte Anzahl und Dichte hochendothelialer Venulen
- sklerosierte Gefäße
- „Lollipops“ (in Keimzentren radiär einsprossende Gefäße)





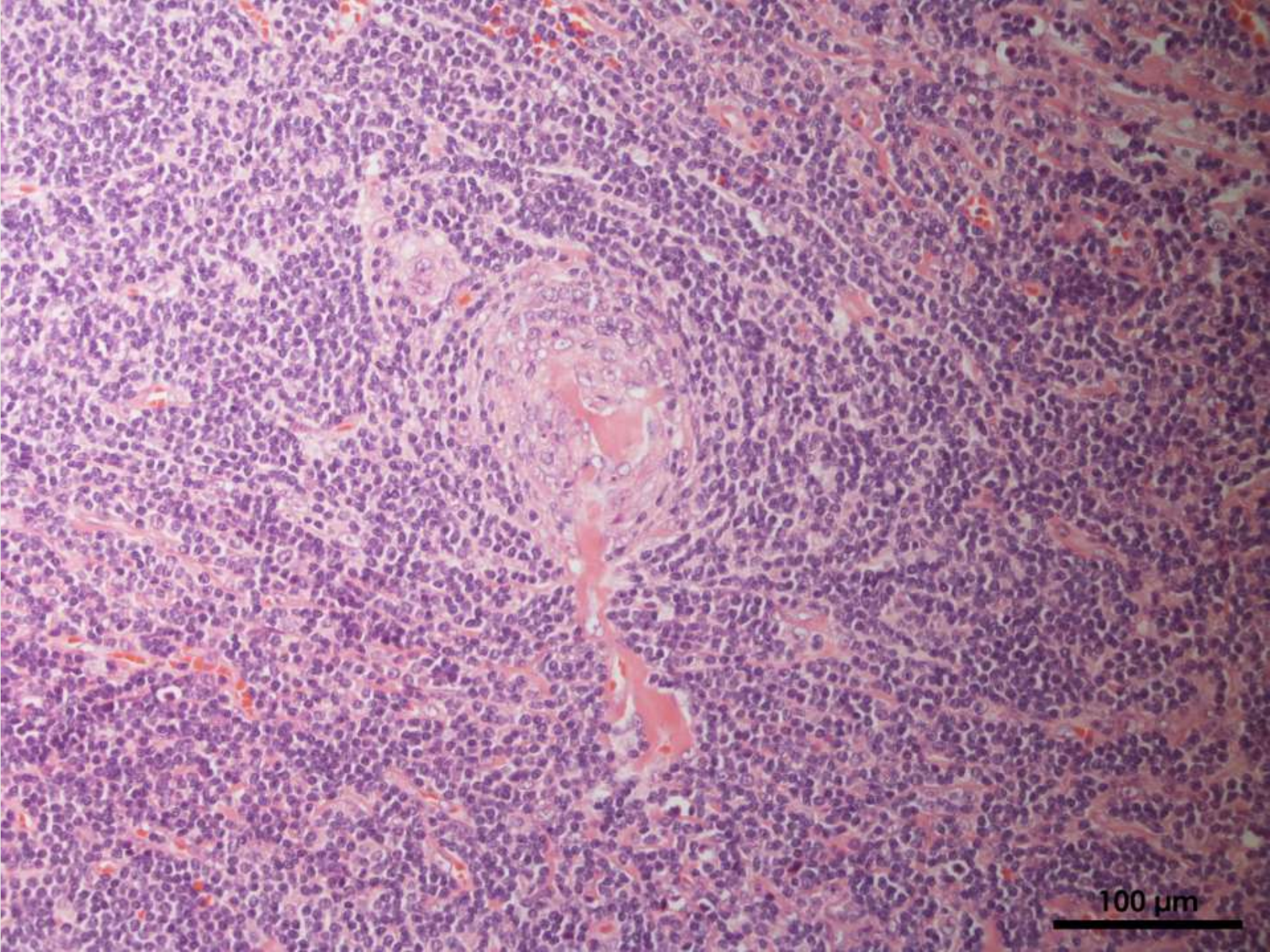
HE, 100x

100  $\mu$ m

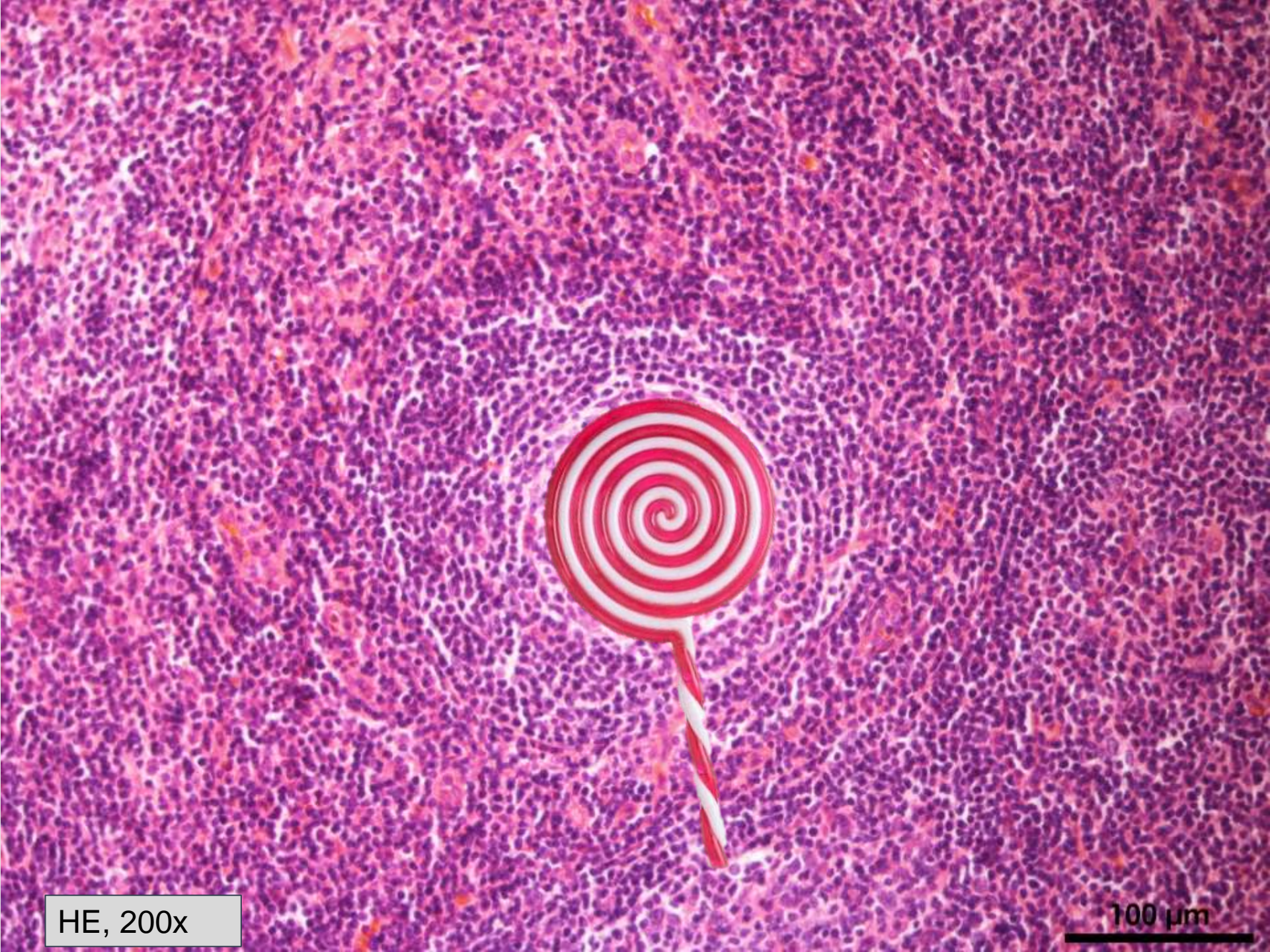


HE, 200x

100  $\mu$ m



100  $\mu$ m

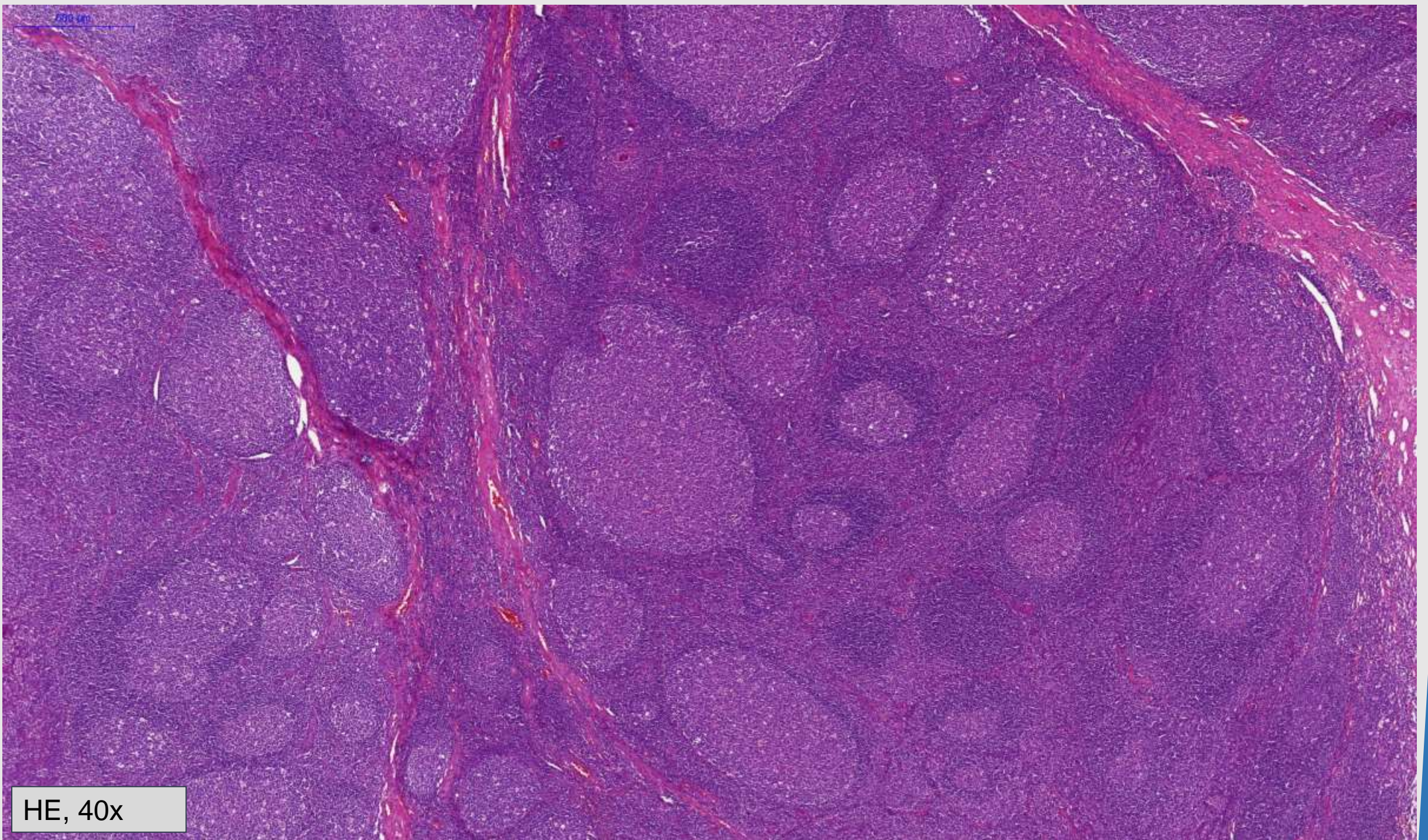


HE, 200x

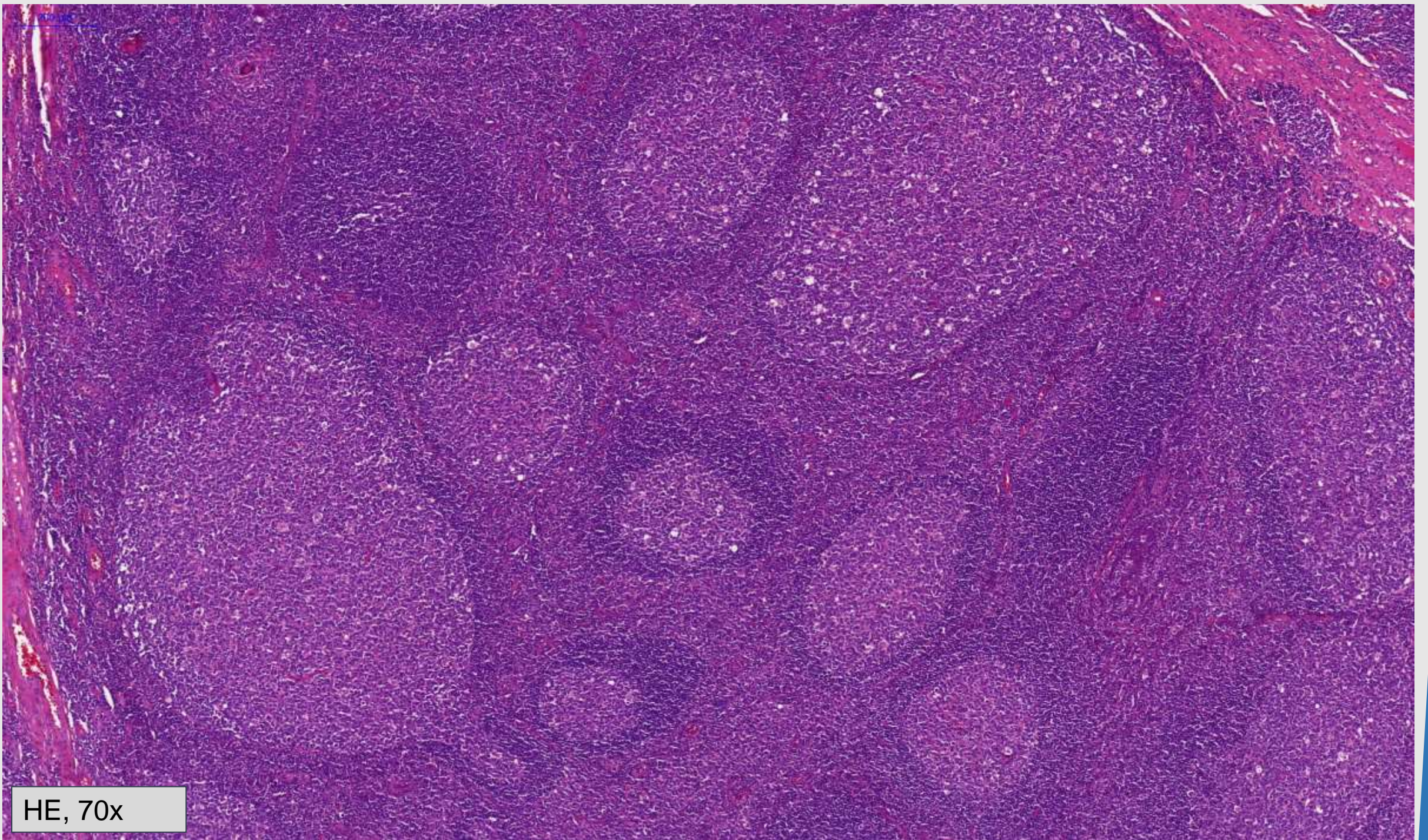
100  $\mu$ m

# Lymphfollikuläre Hyperplasie

- vergrößerte, entrundete Sekundärfollikel
- expandierte Keimzentren mit „Sternhimmelmakrophagen“
- evtl. mehr als ein Keimzentrum pro Follikel



HE, 40x

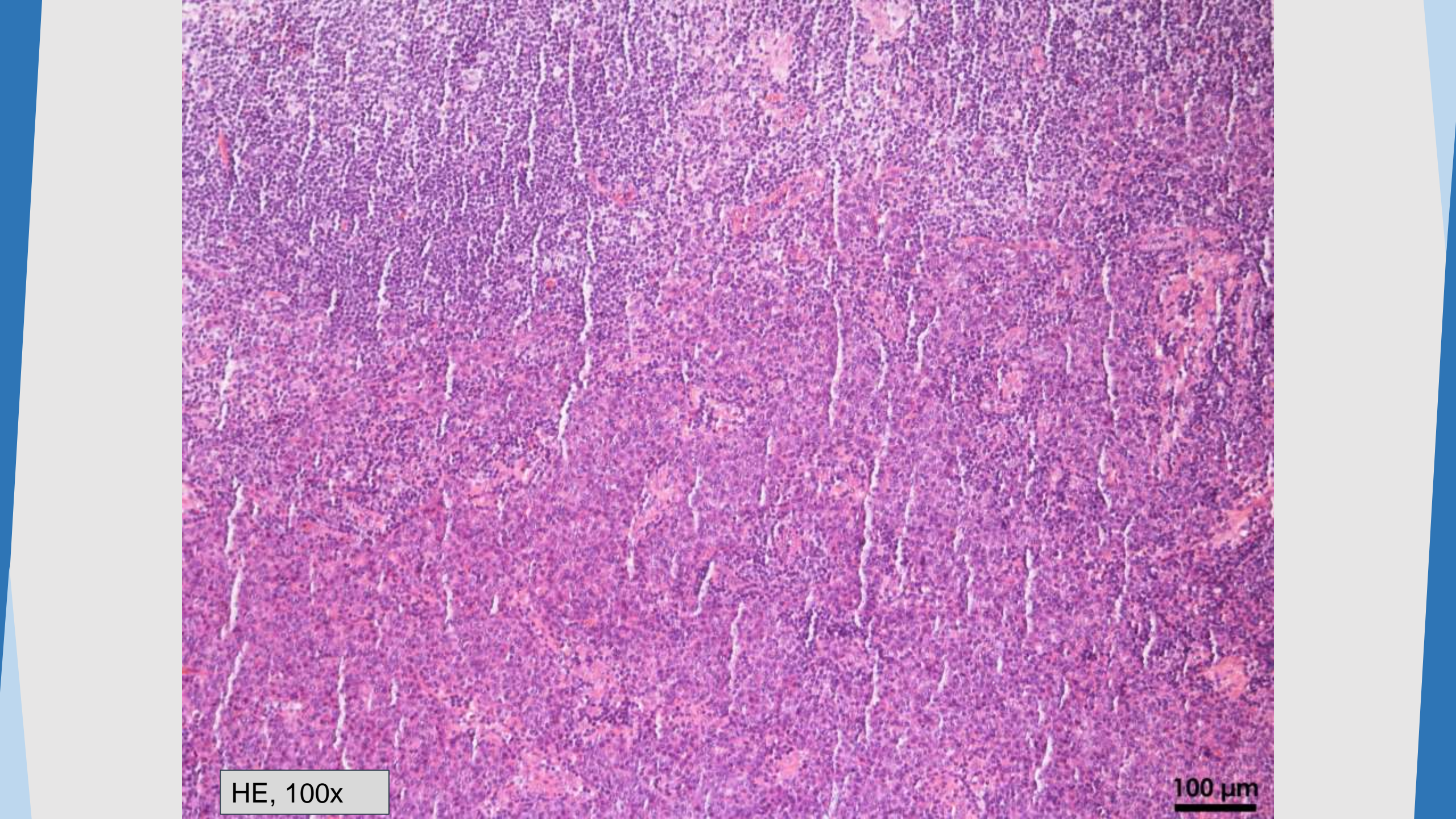


HE, 70x

# Plasmozytose

- leichte Vermehrung von Plasmazellen in der interfollikulären Zone bis hin zu rasenartigem Bild
- polytypische Leichtkettenexpression (DD lymphonodaler Befall bei Plasmozytom)
- reife Plasmazellen (DD plasmoblastisches Lymphom)



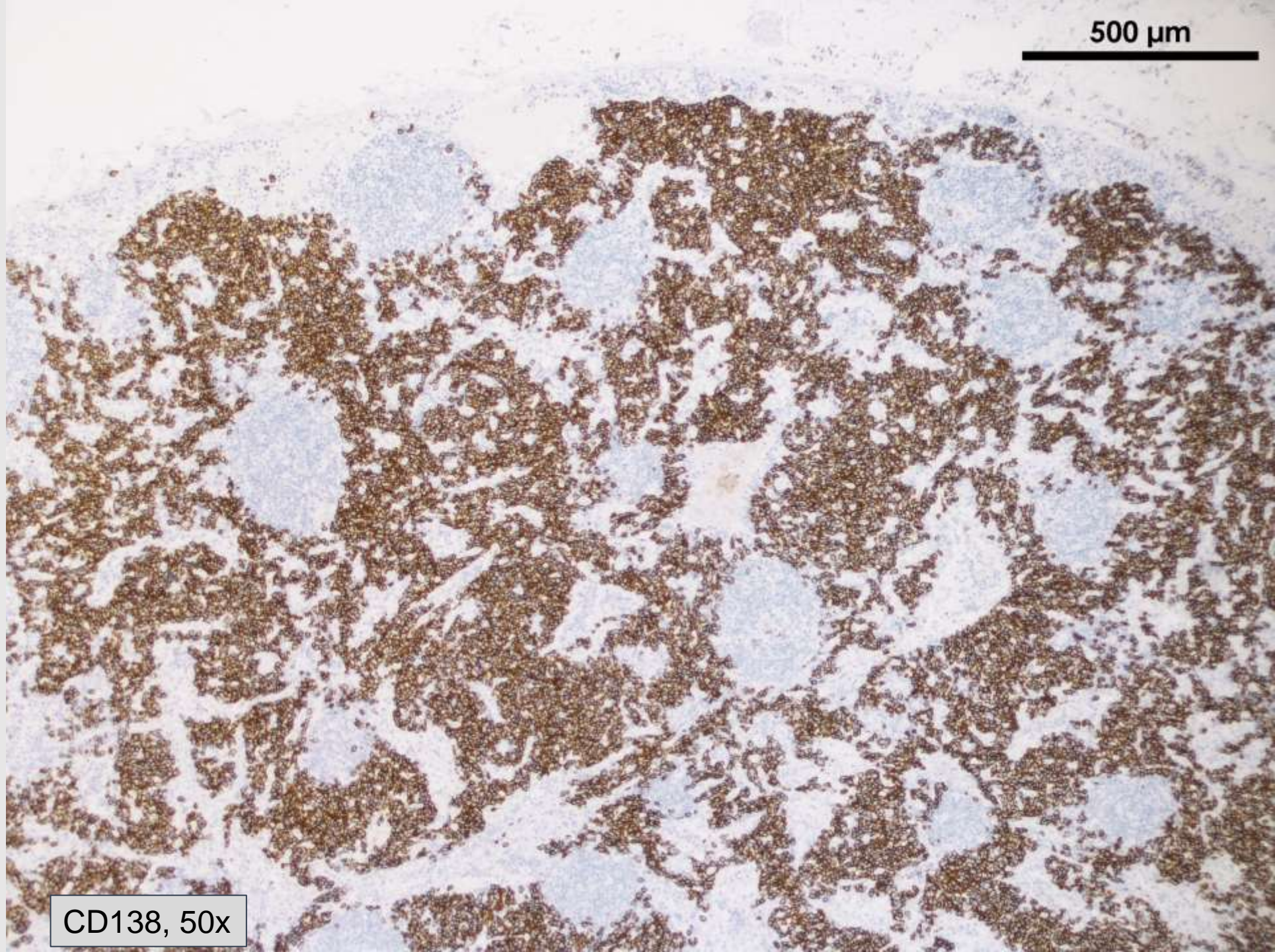


HE, 100x

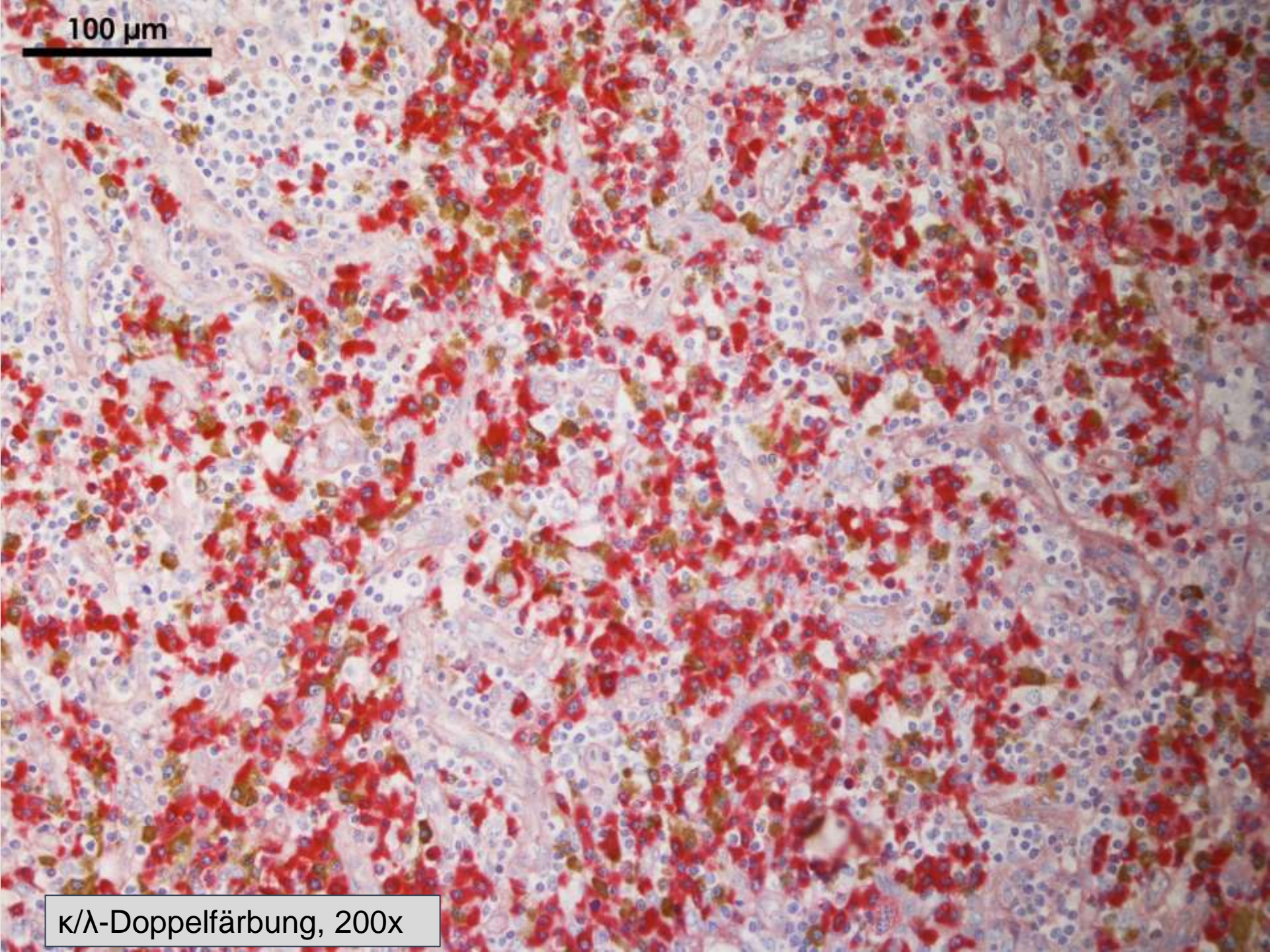
100  $\mu$ m

500  $\mu$ m

CD138, 50x



100  $\mu$ m

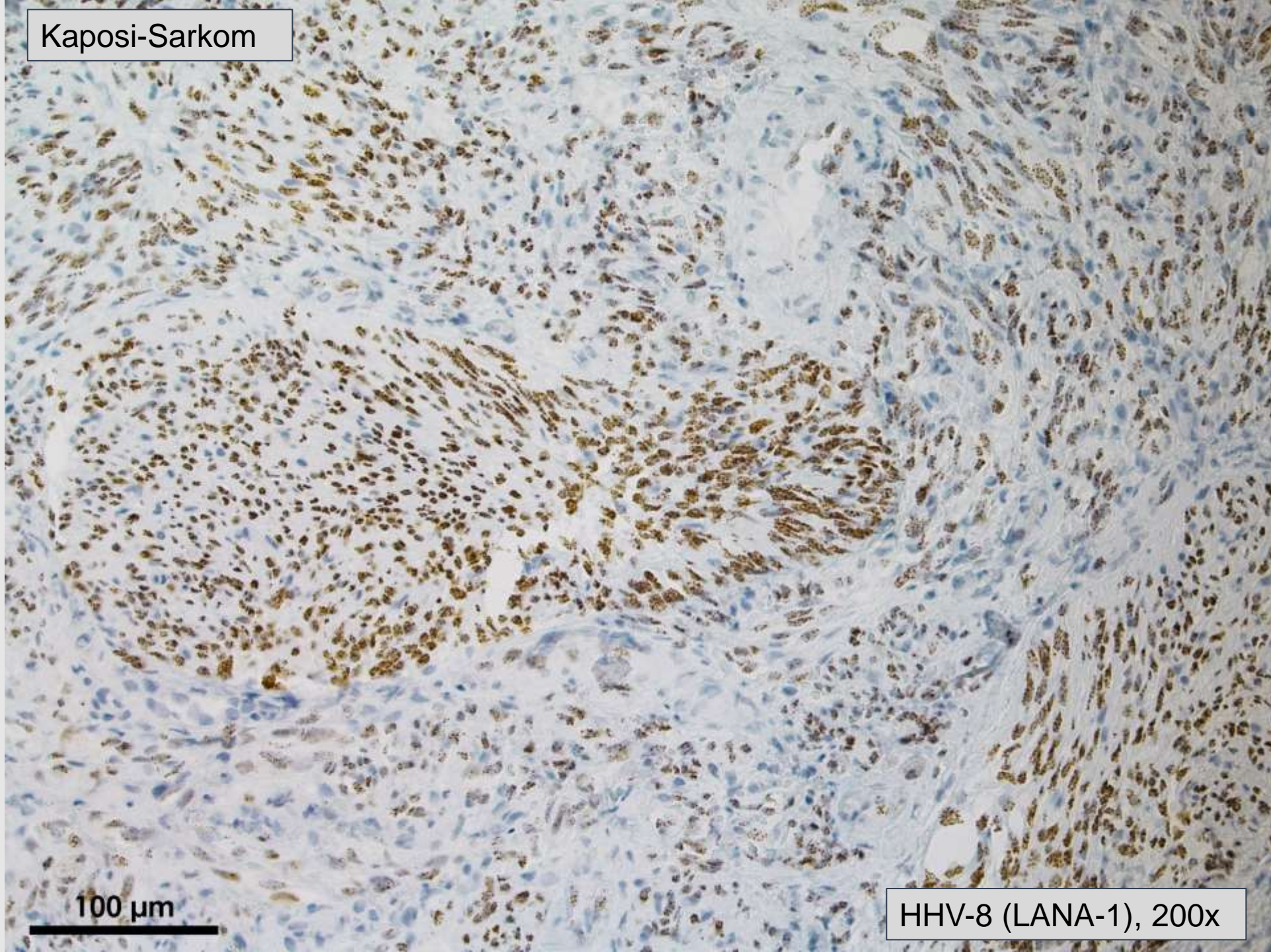


$\kappa/\lambda$ -Doppelfärbung, 200x

# Immunhistochemie für HHV8/KSHV (LANA-1)

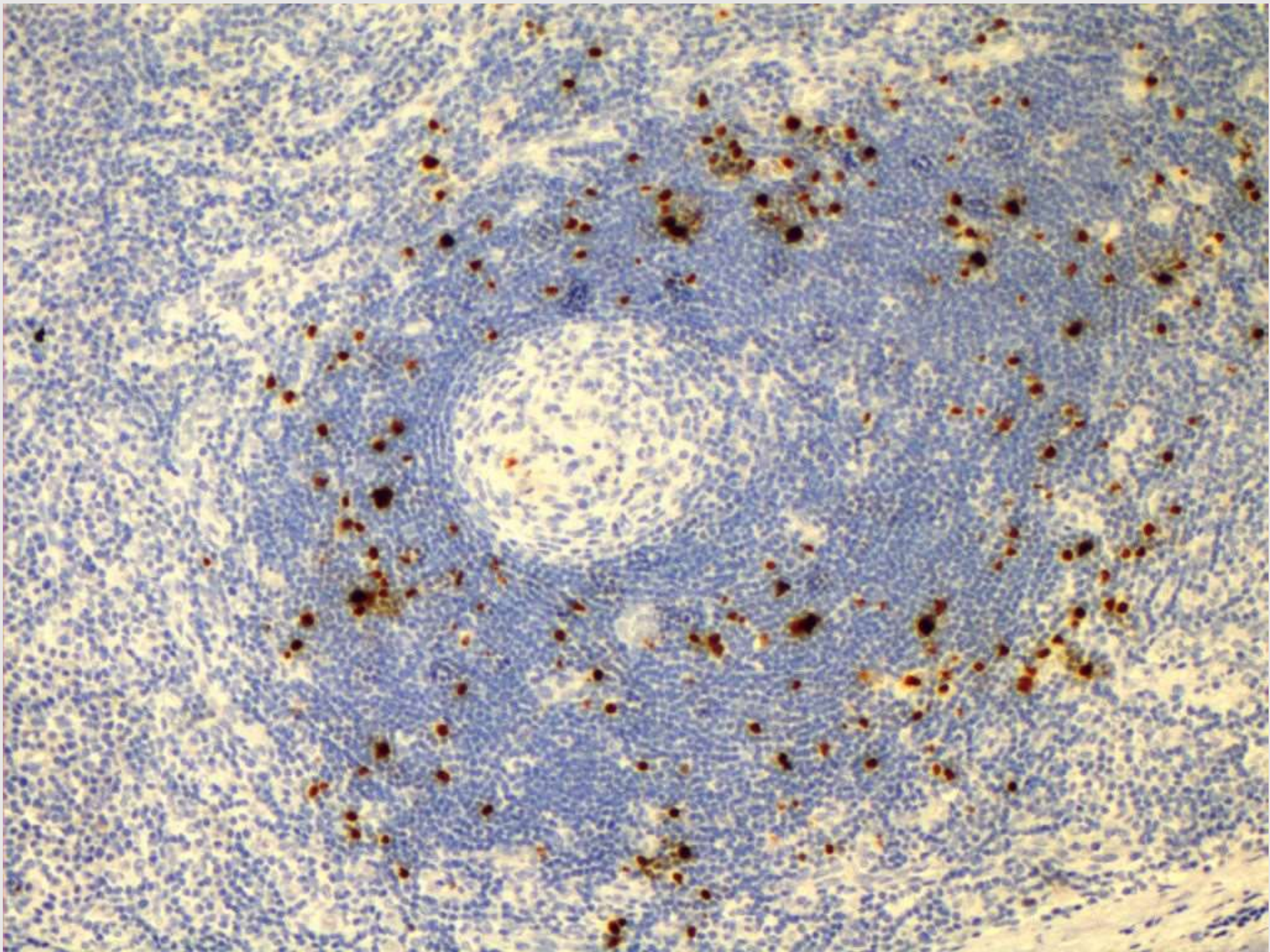
- kommerzielle Antikörper gegen LANA-1: *latency-associated nuclear antigen* (z. B. Klon 13B10)
- nur Kernfärbung als spezifisch werten
- Positivkontrolle mitführen (z. B. Kaposi-Sarkom)
  
- alternativ (aber teurer und langsamer): Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FiSH)

Kaposi-Sarkom



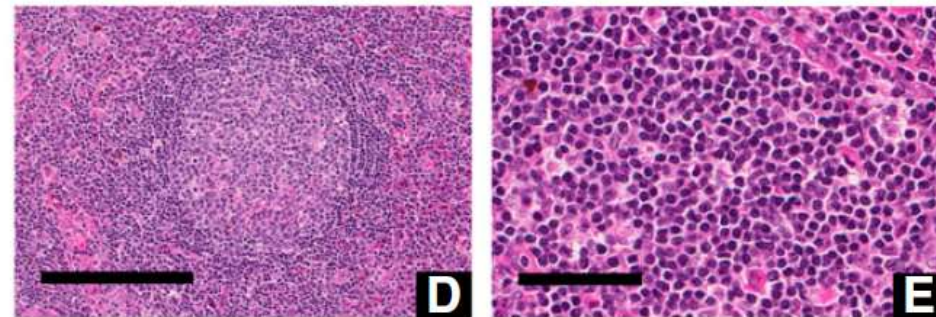
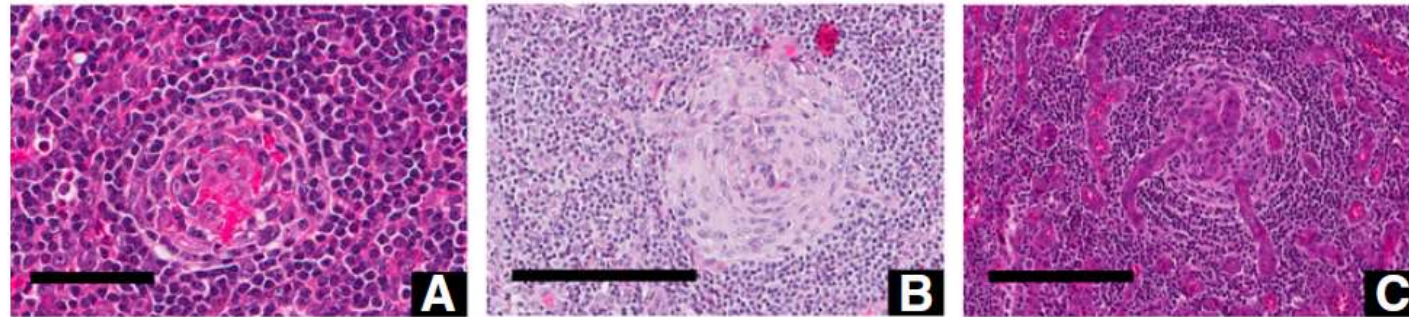
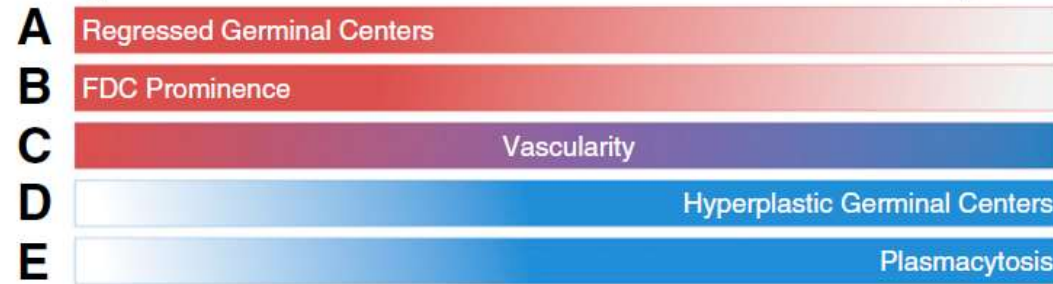
100  $\mu$ m

HHV-8 (LANA-1), 200x



# Histologischer Subtyp

- Unterscheidung zwischen hypervaskulärem, Misch- und plasmazellulärem Typ von prognostischer und therapeutischer Bedeutung
- hypervaskulärer Typ nicht identisch mit älterer Bezeichnung der hyalin-vaskulären Variante (Originalbeschreibung von B. Castleman, hauptsächlich in uCD)

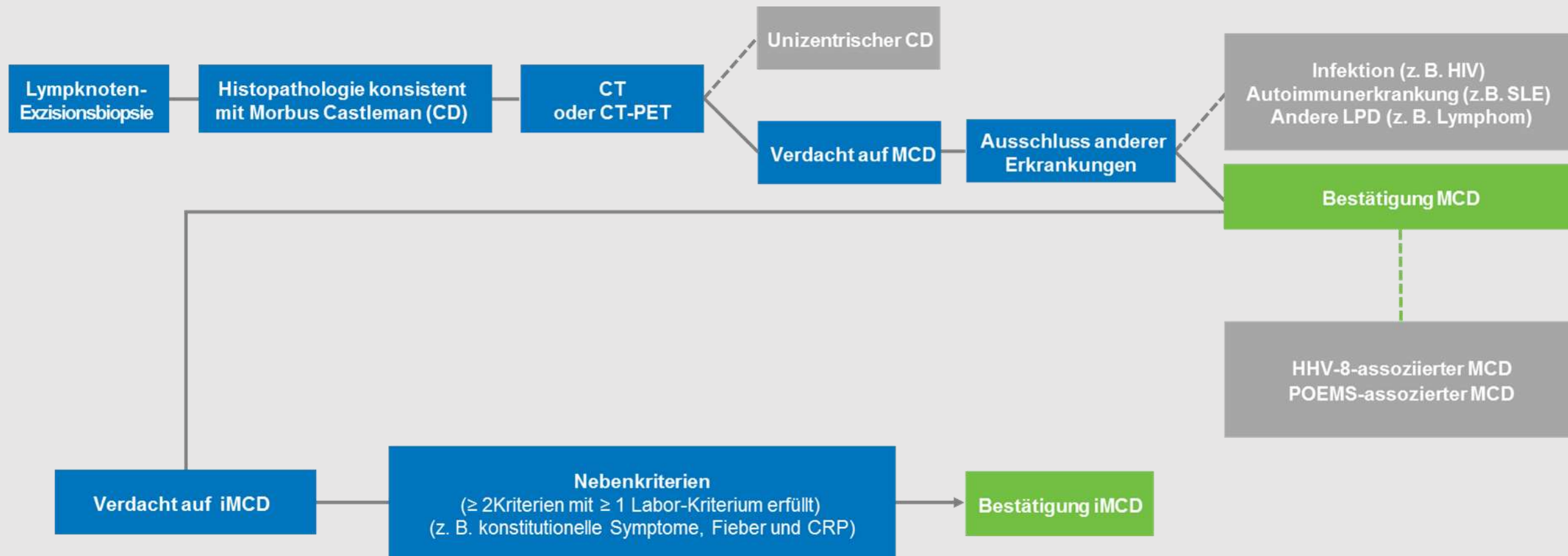




# Zusammenfassung: Pathologie

- Bei Verdacht auf iMCD Kommunikation zwischen Klinik und Pathologie essentiell!
- Stanzbiopsien aus vergrößerten Lymphknoten vermeiden → auf Exzisionsbiopsie drängen
- Ausschlusskriterien für iMCD (z. B. bekannte HIV-Infektion, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis etc.) unbedingt mitteilen bzw. erfragen
- Angabe histologischer Kriterien nach Konsensus-Vorlage (*Blood 2017*) inkl. Subtyp (hypervaskulär, plasmazellulär, gemischt)

# Vorgehen bei Verdacht auf iMCD



# Konsensus-Kriterien zur Diagnose des iMCD

## I. Hauptkriterien (beide Kriterien müssen erfüllt sein)

1. Histopathologische Merkmale einer Lymphknoten-Exzisionsbiopsie vereinbar mit iMCD umfassen (mind. Grad 2-3 für entweder regressive Keimzentren oder Plasmozytose)
2. Vergrößerte Lymphknoten ( $\geq 1$  cm Kurzachsendurchmesser) in  $\geq 2$  Lymphknotenregionen

## II. Nebenkriterien (mind. 2 von 11 Kriterien und mind. 1 Labor-Kriterium erfüllt)

### Klinische Kriterien

1. Konstitutionelle Symptome: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Fatigue
2. Splenomegalie und/oder Hepatomegalie
3. Flüssigkeitsansammlung: Ödeme, Anasarka, Aszites oder Pleuraerguss
4. Hautveränderungen wie z. B. eruptive Kirschhämangiome oder violette Papeln
5. Lymphozytäre interstitielle Pneumonitis

### Labor-Kriterien

1. Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)
2. Anämie
3. Thrombozytopenie
4. Hypoalbuminämie
5. Niereninsuffizienz oder Proteinurie
6. Polyklonale Hypergammaglobulinämie

# Beurteilung des Schweregrads eines iMCD

## CDCN-Klassifikation zur Bewertung des Schweregrads

### Schwerer iMCD

1. ECOG  $\geq 2$
2. Niereninsuffizienz im Stadium IV (eGFR  $<30$ ; Kreatinin  $>3,0$ )
3. Anasarka und/oder Aszites und/oder Pleuraerguss/Perikarderguss (Effekte einer Hyperzytokinämie/eines erniedrigten Albumin)
4. Hämoglobin  $\leq 8,0$ g/dl
5. Pulmonale Involvierung/interstitielle Pneumonitis mit Dyspnoe



- Der iMCD wird als „schwer“ klassifiziert, wenn mind. 2 der 5 genannten Kriterien erfüllt sind.
- Bei Nichterfüllung dieser Kriterien wird der iMCD als “mild” klassifiziert.

# Klinischer Verlauf des iMCD

## Results

**Table 3. Hospitalizations/emergency room visits after iMCD diagnosis**

Years following initial iMCD diagnosis	Total remaining enrolled iMCD patients (n)	Annual percentage of iMCD patients with inpatient hospitalizations, % (n)	Annual percentage of iMCD patients with emergency room visits, % (n)
1	199	59.8% (119)	54.3% (108)
2	169	25.4% (43)	33.7% (57)
3	110	24.5% (27)	28.2% (31)
4	81	28.4% (23)	33.3% (27)
5	55	25.5% (14)	50.9% (28)

## Results

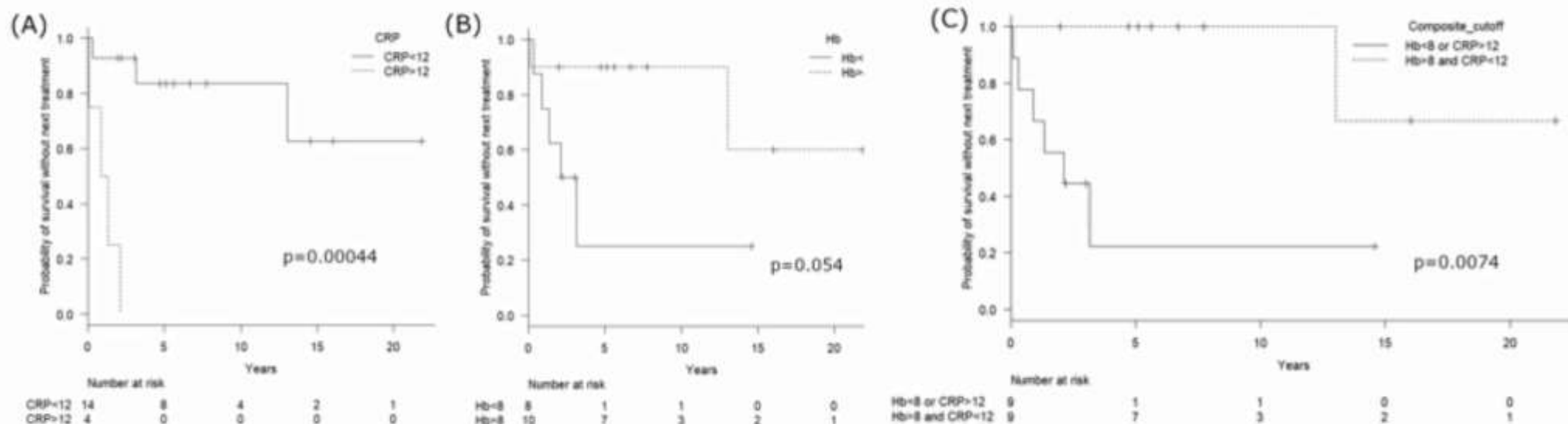
**Table 4. iMCD-related new comorbidities in patients following iMCD diagnosis**

Years following initial iMCD diagnosis	Total remaining enrolled iMCD patients	Annual prevalence of iMCD-related comorbidities				
		Hematologic malignancy*	Non-hematologic malignancy	Thrombotic events	Renal failure	Respiratory failure
1	199	7.5% (15)	19.1% (38)	6.5% (13)	12.6% (25)	6.5% (13)
2	169	5.9% (10)	14.8% (25)	4.1% (7)	6.5% (11)	4.1% (7)
3	110	5.5% (6)	20% (22)	5.5% (6)	6.4% (7)	1.8% (2)
4	81	3.7% (3)	16% (13)	6.2% (5)	2.5% (2)	6.2% (5)
5	55	9.1% (5)	20% (11)	7.3% (4)	3.6% (2)	7.3% (4)

\*Excludes lymphomas and myelomas

# Steroidtherapie beim iMCD

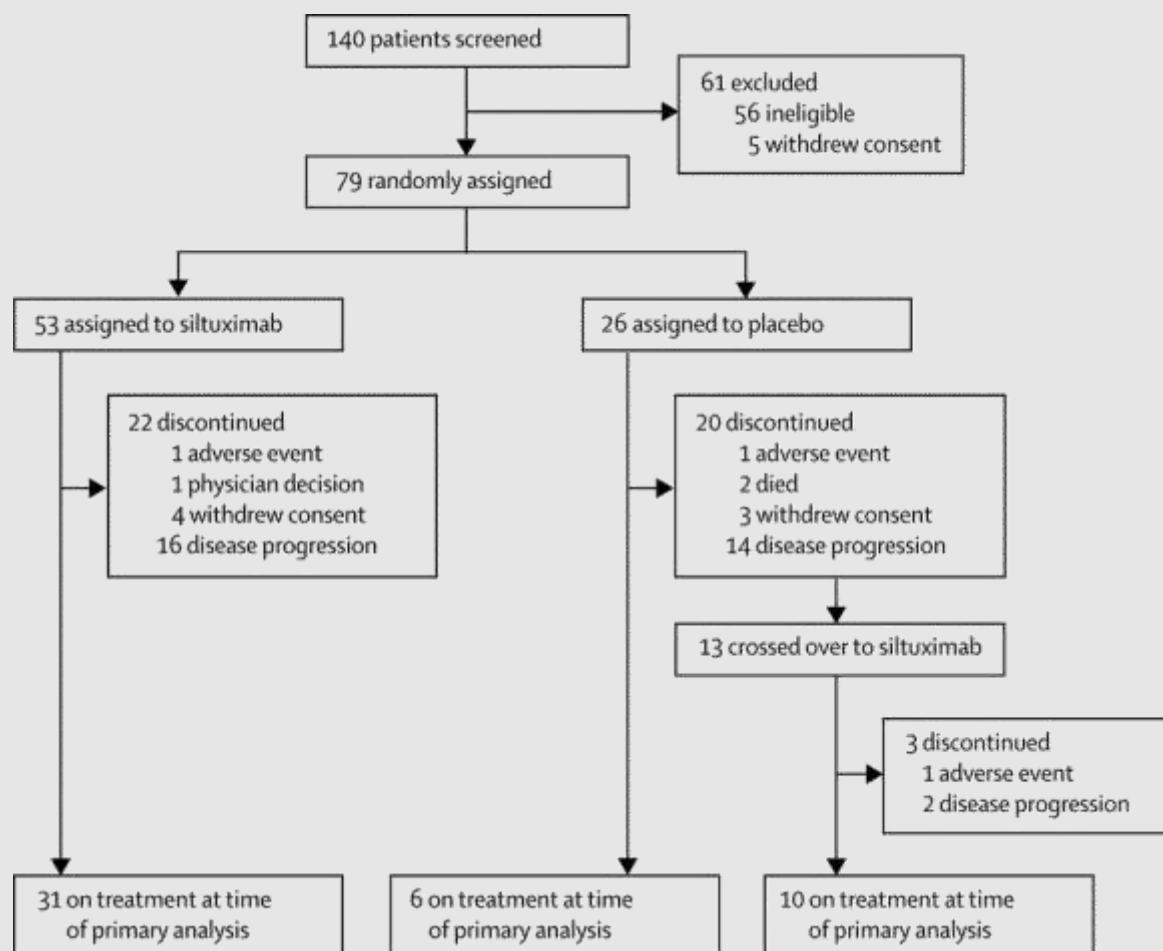
Patients with lower CRP levels and/or higher hemoglobin levels had longer time to next treatment



**-Patients whose Hb levels were more than 8 g/dl and/or CRP levels were less than 12 mg/dl had longer response to PSL.**

# Therapie des iMCD: Siltuximab (1)

Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Siltuximab 11mg/kg i.v. alle drei Wochen

oder

Placebo alle drei Wochen

Therapieansprechen (CR oder PR):

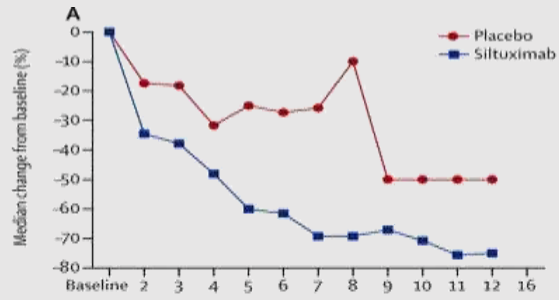
Siltuximab: 34%

Placebo: 0%

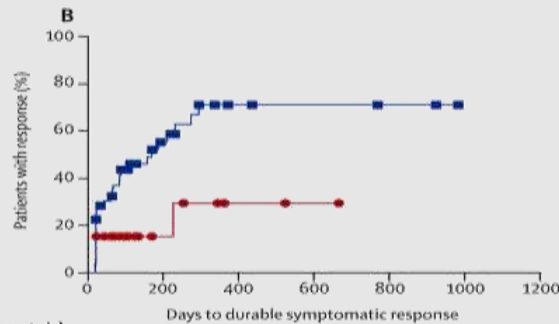
Patienten, die ansprechen, waren im median 5,5 Jahre unter Therapie und erhielten im Median 86 (61-112)

Applikationen.

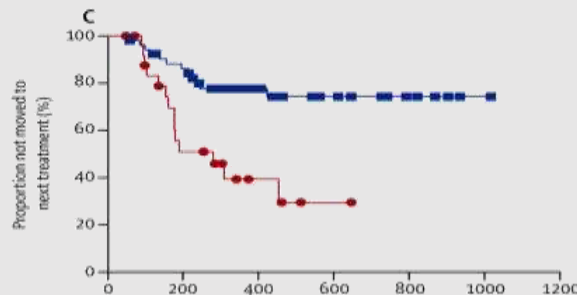
# Therapie des iMCD: Siltuximab (2)



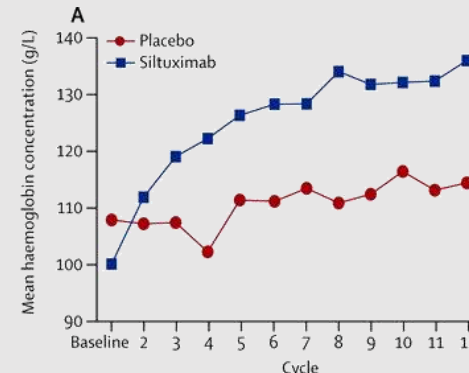
Number at risk	Baseline	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16
Placebo	26	26	25	24	19	17	16	15	12	12	12	12	12
Siltuximab	53	52	52	52	49	47	45	43	42	42	38	36	36



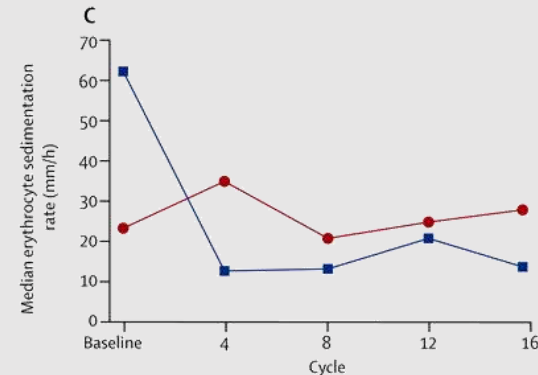
Number at risk	Baseline	12	6	4	2	2	1	0	0	0
Placebo	26	12	6	4	2	2	1	0	0	0
Siltuximab	53	24	13	6	4	3	3	3	2	0



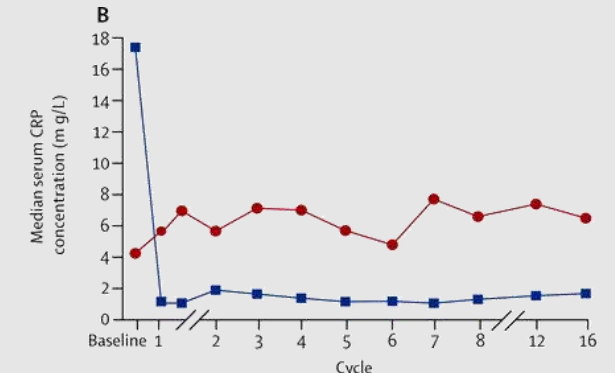
Number at risk	Baseline	11	4	1	0	0	0
Placebo	26	11	4	1	0	0	0
Siltuximab	53	42	24	13	5	1	0



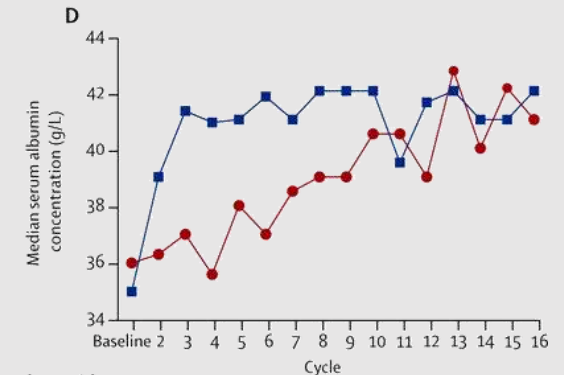
Number at risk	Baseline	11	10	10	7	7	7	7	6	6	6	6
Placebo	11	11	10	10	7	7	7	7	6	6	6	6
Siltuximab	31	30	30	30	28	27	26	25	25	25	25	25



Number at risk	Baseline	17	10	9	4
Placebo	16	17	10	9	4
Siltuximab	37	35	26	24	25



Number at risk	Baseline	25	25	25	25	24	20	17	14	14	12	7
Placebo	26	25	25	25	25	24	20	17	14	14	12	7
Siltuximab	53	52	50	52	51	52	50	48	44	44	36	34



Number at risk	Baseline	26	24	25	24	18	17	16	14	11	12	12	11	11	9	8	8
Placebo	26	24	25	24	18	17	16	14	11	12	12	11	11	9	8	8	
Siltuximab	53	52	52	52	48	48	45	43	42	42	38	36	35	35	35	35	

Siltuximab-Toxizitäten Grad III/IV  $\geq$  5%: Fatigue (9%), Nachtschweiß (8%)

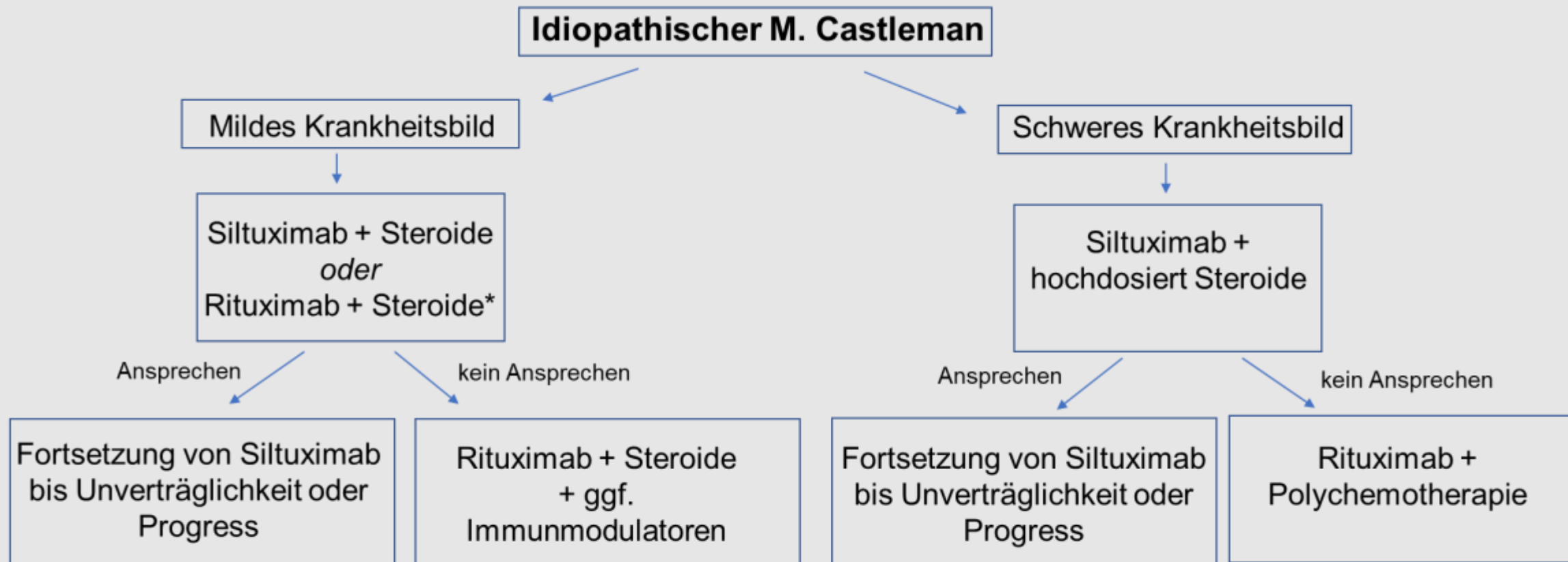
EMA-Zulassung von Siltuximab 2014 erfolgt



# Langzeitdaten zu Siltuximab

n = 60	
Pts. with disease control after 6 years	42 (70 %)
Pts. who discontinued before 6 years	18 (30 %)
Pursued local siltuximab	8 (13 %)
Withdrawal of consent	4 (7 %)
Adverse events	2 (3 %)
Progressive disease	2 (3 %)
Pregnancy	1 (2 %)
Physician's decision	1 (2 %)

# Therapiemanagement des iMCD



\*Kann bei sehr milder Symptomatik zunächst versucht werden

# Therapieoptionen des MCD

iMCD-NOS and iMCD-TAFRO	POEMS-associated MCD	HHV8-MCD
<b>First-line therapy</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siltuximab + steroids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If no bone lesions, iMCD-like therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If HIV-positive, combination antiretroviral therapy</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab + steroids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If bone lesions, myeloma type therapy including ASCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul>
<b>Second line and beyond options</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul>	As above	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etoposide</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclosporine</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposomal doxorubicin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sirolimus</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunglobuline</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thalidomide</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomide</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-CVP, R-CHOP</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• High dose therapy</li> </ul>		

# Zusammenfassung: Diagnostik und Therapie

- In zahlreichen diagnostischen Merkmalen und Symptomen findet sich eine Überlappung mit autoimmunen, malignen oder infektiösen Erkrankungen.
- Die Diagnose wird durch das Vorliegen von Haupt- und Nebenkriterien gestellt.
- Der Behandlungsalgorithmus startet mit einer gegen IL-6 gerichteten Therapie, wobei der monoklonale Antikörper Siltuximab die bisher einzige in einer randomisierten Studie geprüfte Substanz darstellt.
- Im Rezidiv kommen verschiedene Therapieregime zum Einsatz.

**„Reaktive Lymphadenitis  
ohne Hinweis auf Malignität“  
plus klinische Symptomatik  
und/oder Laborveränderungen  
→ an M. Castleman denken!**

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**