

Лімфопроліферативне захворювання – хвороба Кастлемана у дитини з дебютом в ранньому віці (клінічний випадок)

О. М. Муквич¹, Н. М. Вдовіна^{1*}, Г. І. Климнюк²,
Л. І. Омельченко¹, Т. А. Грідіна¹, Н. Б. Мацюк¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

хвороба Кастлемана, лімфопроліферативний синдром, IL-6, ген регуляторного фактора інтерферону (IRF8), діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 754-759

*E-mail: nvdoc77@gmail.com

Хвороба Кастлемана (ангіофолікулярна лімфома, гігантська гіперплазія лімфатичного вузла, псевдопухлина Кастлемана) – недостатньо вивчене орфанне лімфопроліферативне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом і високим ризиком малігнізації.

Варіабельність клінічної картини цієї хвороби спричиняє труднощі для діагностики.

Мета роботи – ознайомити клініцистів, підвищити ефективність своєчасної діагностики та лікування хвороби Кастлемана (ХК) в дітей для запобігання малігнізації та для поліпшення прогнозу.

Результати. Наведено клінічний випадок ХК у хлопчика віком 3,5 роки з тривалим анамнезом лихоманки, затримки темпів росту, пітливістю, артралгіями, анемією, високими гострофазовими показниками крові, підвищенням IL-6. Здійснили складний діагностичний пошук, виключивши інфекційні, імунодефіцитні, аутоімунні стани. Галіново-васкулярний тип ХК підтверджено даними імуногістохімічного дослідження після ексцизійної біопсії лімфатичних вузлів. Спостерігали швидку позитивну динаміку після радикального видалення конгломерату лімфатичних вузлів. За даними катamnестичного спостереження, через 8 місяців пацієнт перебуває в клініко-лабораторній ремісії.

Висновки. Хворобу Кастлемана потрібно включати до алгоритму пошуку при лімфопроліферативних захворюваннях. Визначення ролі мутації в гені регуляторного фактора інтерферону (IRF8) викликає науковий інтерес для уточнення етіології цього захворювання.

Key words:

Castleman's disease, lymphoproliferative syndrome, IL-6, interferon regulatory factor, genes (IRF8), children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 754-759

Lymphoproliferative disorder – Castleman's disease with early childhood-onset in a child (a clinical case)

O. M. Mukvich, N. M. Vdovina, H. I. Klymniuk, L. I. Omelchenko, T. A. Hridina, N. B. Matsiuk

Castleman's disease (angiofollicular lymphoma, giant lymph node hyperplasia, Castleman's pseudotumor) is an understudied orphan lymphoproliferative disease with a long period of asymptomatic course and a high risk of malignancy, and variability of its clinical features can cause difficulties in diagnosis.

The aim of the study. To acquaint clinicians and increase the effectiveness of early diagnosis and treatment of Castleman's disease (CD) in children to prevent malignancy and improve prognosis.

Results. The article presents a clinical case of CD in a 3.5-year-old boy with a long history of fever, stunted growth, sweating, arthralgia, anemia, high laboratory inflammatory factors, elevated IL-6. There was a complex diagnostic search except for infectious, immunodeficiency, autoimmune conditions. The diagnosis of hyaline-vascular type of CD was confirmed by immunohistochemical examination after lymph node excisional biopsy. Rapid positive dynamics was noted after radical removal of the lymph node conglomerate. At follow-up after 8 months, the patient met criteria for clinical and laboratory remission.

Conclusions. Castleman's disease should be included in the search algorithm for lymphoproliferative diseases. Determining the role of genetic mutations in interferon regulatory factor (IRF8) is of scientific interest to clarify the etiology of this disease.

Лімфопроліферативні захворювання у дітей – гетерогенна група хвороб, що виявляються як аномальна експансія лімфоїдних клітин, що найчастіше виникають на фоні імунної дисфункції. Ризик виникнення справжнього злоякісного новоутворення у таких дітей значно вищий, ніж в імунокомпетентних. До лімфопроліферативних захворювань належать різні форми лімфом, лейкоїдів, а також такі імунодефіцитні стани, як аутоімунний лімфопроліферативний синдром, Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана) і хвороба Кастлемана (ХК) [1].

Хвороба Кастлемана (ангіофолікулярна лімфома, гігантська гіперплазія лімфатичного вузла, псевдопухлина Кастлемана) – доброякісне недостатньо вивчене лімфопроліферативне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом і високим ризиком малігнізації. Перший випадок ХК описано американським патологом Бенджаміном Кастлеманом у 1954 році в пацієнта з солітарною медіастинальною гіперплазією лімфовузлів [2,3]. До сьогодні у світі описано майже 400 випадків ХК без особливостей залежно від статі, більшість випадків – у дорослих осіб (середній вік – 30–40 років). Поширеність

ХК вивчено недостатньо, за наявними даними становить приблизно 1 хворий на 100 тисяч населення, статистичні дані в Україні відсутні [3–5].

Розрізняють такі типи ХК [6,7]: за поширеністю – уніцентричний, локальний (UCD) та мультицентричний (MCD) (HHV-8-асоційований, HHV-8 негативний або ідіопатичний і POEMS-синдром); за патогістологічною картиною – гіаліново-васкулярний, плазмоклітинний, змішаний типи.

Є кілька гіпотез етіопатогенезу ХК: аутоімунна, аутозапальна, неопластична, вірусна [3,4,8]. Головна роль у розвитку ХК належить підвищенню IL-6, функціями якого є індукція диференціювання і проліферація В- і Т-лімфоцитів, зокрема активація гіперпродукції ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF), стимуляція гемопоезу, формування гострофазових реакцій [14]. Під час експериментальних досліджень доведено, що IL-6 індукує в мишей характерні для ХК зміни лімфатичних вузлів, а призначення моноклональних антитіл проти IL-6 при мультицентричних формах ХК показало високу ефективність [3]. Роль герпесвірусу HHV-8 у патогенезі ХК полягає в тому, що він індукує вірусний білок – гомолог IL-6 (vIL-6), який стимулює процеси неопластичності та гемопоезу. HHV-8-асоційовану форму ХК, як правило, діагностують при ВІЛ-інфекції [3,7,10].

ХК – не спадкове захворювання, але останнім часом активно вивчають наявність генетичної схильності та здійснюють пошук генів-кандидатів. Дослідники повідомляють про велику кількість молекулярних і генетичних мутацій, зокрема в генах JAK1, JAK2, JAK3, що можуть бути задіяні в виникненні цього патологічного стану та поширені при інших онкогематологічних захворюваннях, а також високоспецифічні [8,11]. У кількох рандомізованих дослідженнях виділяють такі нечасті (до 20 % випадків), але високоспецифічні мутації: точкова мутація N666S у гені тромбоцитарного походження PDGFRB (рецептор фактора росту b) при уніцентричному варіанті ХК, мутація NCOA4 (також відомий як білок 70, асоційований із рецептором андрогена (ARA70), коактиватор ряду ядерних рецепторів) при ідіопатичній мультицентричній формі ХК [8,12].

Повідомляють про асоціацію мутацій у генах первинного імунodefіциту, аутозапальних захворювань і ХК [9]. Так, наприклад, описано випадок виникнення мультицентричного ідіопатичного варіанта ХК у чоловіка з мутацією в MEFV гені (сімейної середземноморської лихоманки) [13], що може бути пов'язано з активацією інфламасом і гіперпродукцією прозапальних цитокінів. В іншій публікації описано картину мультицентричної форми ХК у 5-річного хлопчика з мутацією DADA2 [14].

Відомо, що IRF8 (Interferon regulatory factor 8) – білок, локалізований у цитоплазмі та ядрі, що є важливим фактором для розвитку моноцитів і дендритних клітин. Мутації в цьому гені можуть спричиняти розвиток первинного імунodefіциту й істотно підвищують ризик і тяжкість перебігу мікобактеріальних інфекцій [15]. Білок IRF8 – потенційний супресор пухлин в організмі людини, опосередковує експресію JAK1 і STAT1 для регуляції апоптозу в некротворних ракових клітинах, особливо лімфатичних вузлах і селезінці. Його вважають одним із нових маркерів деяких онкологічних захворювань, якот гострої мієлоцитарної лейкемії, мієлоїдної саркоми тощо [16]. У доступній фаховій літературі не виявили

відомостей щодо можливої ролі IRF8 у виникненні ХК, але, враховуючи його участь у гемопоезі й імунпроліферації, її не можна виключати, а отже необхідні наступні дослідження.

Клінічні прояви ХК залежать від типу та локалізації патологічного процесу, можуть маскуватися під інші захворювання: ревматичні, інфекційні, онкогематологічні тощо. Найчастіший симптом – істотне збільшення окремих груп лімфатичних вузлів. Для захворювання характерна також тривала лихоманка, пітливість, втрата маси тіла, загальна слабкість, гепатоспленомегалія, поліморфний висип, що супроводжуються лабораторними показниками імунозапальної активності (анемія, гіпергаммаглобулінемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), рівня С-реактивного білка (СРБ)). Інколи захворювання може мати тривалий безсимптомний перебіг [3,4,17]. У дітей ХК діагностують набагато рідше, здебільшого гіаліново-васкулярного типу; воно має сприятливіший прогноз. У 35 % випадків уражаються лімфатичні вузли грудної клітки, в 30 % – черевної порожнини, в 28 % – шиї, в 8 % хворих – периферичні, зокрема аксиллярні лімфатичні вузли [4,17].

Оскільки захворювання має орфанний характер і характеризується гетерогенністю форм, тривалий час не було уніфікованих рекомендацій щодо його діагностики та лікування. В 2012 році започатковано Castleman Disease Collaborative Network (CDCN), членами якого є 42 експерти з 10 країн світу, а також відкрито міжнародний реєстр хворих на ХК – ACCELERATE [18]. Один з організаторів, учасників і пацієнтів із мультицентричною формою ХК – лікар Девід Фадженбаум. Завдяки зусиллям CDCN у 2018 році з'явився перший міжнародний уніфікований протокол з лікування ідіопатичної мультицентричної форми [19], а в 2020 році – з діагностики та лікування уніцентричної форми ХК [7]. Залежно від тяжкості перебігу та типу ХК застосовують хірургічні методики, радіотерапію, хіміотерапію, генно-інженерні біологічні препарати; монотерапія кортикостероїдами малоефективна [3,4].

Прогноз ХК залежить від форми захворювання, своєчасності діагностики, тактики лікування. При уніцентричному варіанті прогноз сприятливіший: у більшості хворих після видалення ураженого лімфатичного вузла настає одужання. У разі мультицентричної форми п'ятирічна виживаність у дорослих становить 65–88 %, у 20 % випадків можлива трансформація в лімфому [9,19].

Мета роботи

Ознайомити клініцистів, підвищити ефективність своєчасної діагностики та лікування хвороби Кастлемана в дітей для запобігання малігнізації та для поліпшення прогнозу.

Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок власного спостереження хвороби Кастлемана в дитини з дебютом у ранньому віці, тривалим анамнезом лихоманки, пітливістю, затримкою темпів росту, вираженими лабораторними ознаками системної запальної відповіді та складним діагностичним пошуком.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 3,5 роки вперше госпіталізований у відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» через 9 місяців від початку захворювання зі скаргами на постійне підвищення температури до субфебрильних показників, осалгії, артралгії, підвищену втомлюваність, слабкість (більшу частину часу проводив у ліжку), профузну пітливість під час сну, затримку темпів росту в останні пів року. Початок захворювання мати пов'язувала з перенесеною респіраторною інфекцією, що перебігала з кашлем, лихоманкою, надалі почали турбувати артралгії в правому плечовому, лівому над'яtkово-гомільковому, колінних суглобах, з'явилися виражена слабкість, пітливість, одноразова плямисто-папульозна висипка.

Лабораторно визначили підвищення ШОЕ до 63 мм/год, анемію (Hb 78–101 г/л), тромбоцитоз $621 \times 10^9/\text{л}$, помірний аніцитоз, пойкилоцитоз, підвищення СРБ (96–115 мг/л), АСЛО (600 Од.), ревматоїдного фактора (РФ) (18,7 МО/мл); прокальцитонін, антинуклеарні антитіла (ANA) та нейронспецифічна енолаза – в межах референтних значень.

Цю симптоматику захворювання лікарі за місцем проживання хворого визначили як властиву бактеріальній інфекції неуточної етіології, залізодофіцитній анемії, гострій кропив'янці. Пацієнт отримав кілька курсів антибактеріальної терапії, препаратів заліза, полівітамінів, але зберігався субфебрилітет, артралгії, залишались високими показники системної запальної відповіді (ШОЕ – 56 мм/год, феритин – 516,87 нг/мл, СРБ – 144,6 мг/л), РФ – 16 МО/мл.

Надалі дитячі інфекціоністи, гематологи, ревматологи неодноразово консультували й стаціонарно лікували дитину в різних медичних установах України. У результаті інструментальних досліджень виявили ехографічні ознаки гепатоспленомегалії, що посилювалися з часом. Не визначили УЗ симптоми патології м'яких тканин колінних, над'яtkово-гомількових, кульшових, променево-зап'ясткових суглобів. МРТ крижово-клубових з'єднань без патології. Виключили хламідію, мікоплазму, ВІЛ інфекції, не діагностували вірусні гепатити, сифіліс. Встановили позитивні ІgG до EBV, призначили курси антибактеріальних препаратів, нестероїдні протизапальні препарати, ацикловір – без покращення.

З анамнезу життя: дитина від другої вагітності, TORCH у матері (цитомегаловірус, герпес, токсоплазмоз), других фізіологічних пологів, маса при народженні – 3700 г, довжина тіла – 54 см; перебував на грудному вигодовуванні до 1,5 року, ріс і розвивався згідно з віком. Травми, операції батьки заперечують.

В анамнезі – часті респіраторні захворювання (фолікулярна ангіна, гострий бронхіт, тонзиліт, аденоїдит), ротавірусна інфекція. Вакцинований за календарем, остання реакція Манту з ТО негативна. На дитячій інфекції не хворів. Дані релевантного анамнезу: алергологічний анамнез не визначено, спадковість обтяжена – захворювання суглобів і цукровий діабет 2 типу по лінії батька.

На час госпіталізації в відділення температура тіла 37,6 °С, частота серцевих скорочень – 108 уд./хв, частота дихальних рухів – 28 за хвилину, маса тіла – 15 кг,

зріст – 97 см (-1 сигма), індекс маси тіла – 16 кг/м². Стан дитини під час госпіталізації середньотяжкий внаслідок інтоксикаційного синдрому, артралгії. Хлопчик збудливий, астенозований, швидко виснажується. Апетит помірно знижений, вибірковий. Шкірні покриви бліді, чисті, параорбітальні «тіні». Слизова оболонка ротоглотки рожева, чиста. Мигдалики II ст., рихлі, без нальотів. Периферичні лімфовузли дрібні, безболісні, еластичні, не спаяні з навколишніми тканинами. В легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Серцеві тони звучні, дихальна аритмія, м'який систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка: права частка пальпується на 2,5 см від краю реберної дуги, щільно-еластичної консистенції, селезінка пальпується біля краю реберної дуги. Діурез достатній, дефекація 1 раз на добу, випорожнення забарвлені, без патологічних домішок. Суглобовий синдром виявляється як поліартралгії без клінічних ознак артриту: суглоби правильної конфігурації, гіпермобільні, безболісні, негарячі, рухи в повному обсязі.

Під час перебування в стаціонарі виключили інфекційну патологію (мікробіологічні дослідження крові та сечі негативні; серологічні дослідження на ієрсиніоз, псевдотуберкульоз, бруцельоз, ВІЛ, RW негативні; квантифероновий тест негативний), первинні імунodefіцити (зокрема autoimmune lymphoproliferative syndrome – ALPS), онкогематологічні захворювання (за даними мієлограми розширення мегакаріоцитарного ростка, диспоез не виявлено, визначили підвищений вміст плазмоцитів – 1 %, відносна кількість бластних клітин – 0,8%), альфа-фетопротеїн у нормі).

Незважаючи на терапію (антибактеріальну, дезінтоксикаційну), утримувалась клінічна симптоматика, не виявили покращення лабораторних показників. Так, зберігалась анемія середнього ступеня тяжкості, підвищення ШОЕ – 63–72 мм/год, рівня СРБ – 130–207 мг/л, феритину – 549 нг/мл; виявлено збільшення ІL-6 шестеро, а також ДНК EBV ПЛР (буквальний зішкріб) – $1,64 \times 10^4$ копій. У результаті панельного екзомного секвенування (панель первинного імунodefіциту) в лабораторії Invitae (США) виявили гетерозиготне носійство мутації в гені IRF8-с.398Т>С (p.Val133Ala).

Під час УЗД звернули увагу на множинні мезентеріальні лімфовузли розміром до 15–20 мм, що мали звичайну структуру, в параумбілікальний ділянці – конгломерат лімфовузлів розміром 56 × 25 мм, неправильної форми та з нерівними контурами, зниженої ехогенності, втратою диференціації шарів, неоднорідною структурою, значно посиленою васкуляризацією, встановили ознаки вільної рідини у правому фланку – 10,2 мм, помірну гепатоспленомегалію.

Через наявність клініко-лабораторних змін та ехографічних ознак лімфаденопатії вирішили виконати комп'ютерну томографію грудної клітки, черевної порожнини, органів малого таза з внутрішньовенним контрастуванням. У результаті виявили КТ ознаки мезентеріальної лімфаденопатії, гепатоспленомегалії. Для виключення лімфопроліферативного захворювання здійснили типову лапароскопію, під час неї на корені брижі виявили конгломерат лімфовузлів із додатковою пульсацією, лімфовузол видалили та здійснили гістологічне дослідження. За даними патогістологічного

дослідження визначили неспецифічні зміни, що оцінили як реактивні: гіперплазію лімфатичного вузла з великою кількістю макрофагів, зокрема ксантомних клітин, збіднення структури лімфатичного вузла лімфоїдними елементами.

Враховуючи тривалу лихоманку, лабораторні ознаки системної запальної відповіді, підвищення IL-6, гепатоспленомегалію, артралгії, макулопапульозну висипку, дитині встановили попередній діагноз: ювенільний ідіопатичний артрит, системний варіант за критеріями ILAR [20]. Призначили глюкокортикоїдну терапію (метилпреднізолон у розрахунку 1 мг/кг/добу за преднізолоном) на 1 місяць. Незважаючи на лікування, зберігався субфебрилітет, періодичний біль у нижніх кінцівках, підвищена втомлюваність, слабкість, профузна пітливість під час сну, затримка темпів росту, підвищення гострофазових показників крові (ШОЕ – 60 мм/год, СРБ – 200 мг/л), анемія, тромбоцитоз; спостерігали негативну УЗ-динаміку утворення в черевній порожнині (рис. 1).

Вирішили здійснити повторну біопсію лімфатичного вузла. У умовах спеціалізованого дитячого онкологічного відділення Національного інституту раку виконали відкриту біопсію з вилученням конгломерату лімфовузлів (рис. 2, 3).

Результати патогістологічного дослідження мезентеріальних лімфовузлів: у препаратах виявили тканину лімфатичного вузла зі значно порушеною структурою. Визначили також поодинокі фолікулярні структури, більшість фолікулів зменшеного розміру, є дрібні гермінативні центри з ознаками різкого гіалінозу судин. Навколо зменшених гермінативних центрів – мантійна зона, в якій клітини розташовані як концентричні кола, що створює «таргетодні» структури. Між цими фолікулами виявили паракортикальні зони, в яких визначили виражену гіперплазію післякапілярних венул, що оточені клітинами типу малих лімфоцитів. У тканині лімфовузла ідентифікували дрібні вогнища склерозу. За результатами імуногістохімічного дослідження, розподіл T- (CD3+) і B- (CD20+) лімфоцитів відповідає нормі. В гермінативних центрах фолікулів виявили мережі фолікулярно-дендритичних клітин, позитивних на CD21. Також у лімфовузлі визначили дуже поодинокі плазматичні клітини, позитивні на CD138 і CD30. Не виявили клітини, позитивні до HHV-8. Такі результати дали підстави для встановлення остаточного діагнозу – гіаліново-васкулярний варіант хвороби Кастлемана.

Після радикального видалення конгломерату мезентеріальних лімфатичних вузлів спостерігали швидку (протягом 2–3 днів) позитивну динаміку, а саме повну нормалізацію температури тіла та лабораторних показників. Під час катамnestичного спостереження (через 8 місяців) самопочуття дитини задовільне, епізодів підвищення температури тіла не було, лабораторні показники крові, в тому числі IL-6, у нормі, підвищилась загальна активність дитини. Здійснили розширену вакцинацію – без ускладнень. У пацієнта зберігається метеочутливість – нечасті артралгії в колінних, променево-зап'ясткових суглобах при зміні погоди без набрякового синдрому та порушення функції. Зафіксували збільшення маси тіла (+2,5 кг), зросту (на 5 см). Хлопець перебуває під спостереженням у дитячого онкогематолога та ревматолога.

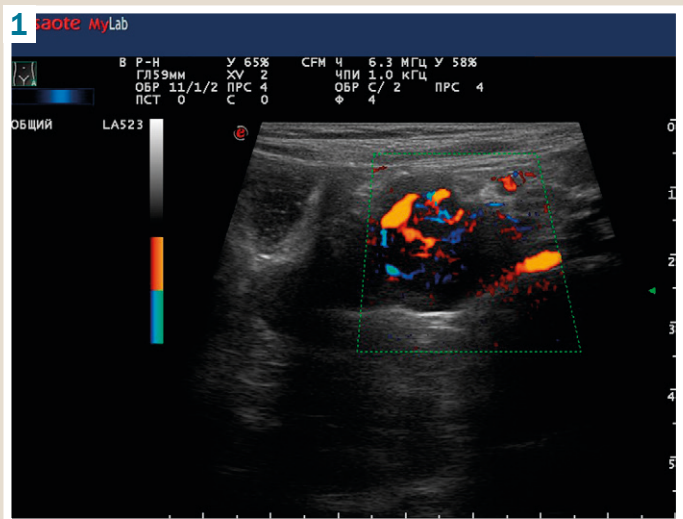


Рис. 1. У структурі брижі в парамбілікальній ділянці справа візуалізується утворення значно зниженої ехогенності неправильної форми з чітким, бугристим контуром, що має неоднорідну структуру з точкоподібними та лінійними гіперехогенними вклученнями; під час енергетичного доплерівського картування кровотік істотно посилений, судини хаотично розташовані.

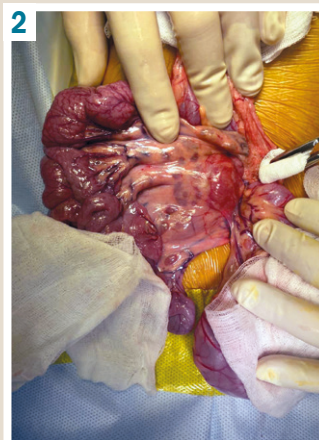


Рис. 2. Конгломерат уражених лімфатичних вузлів у структурі брижі.

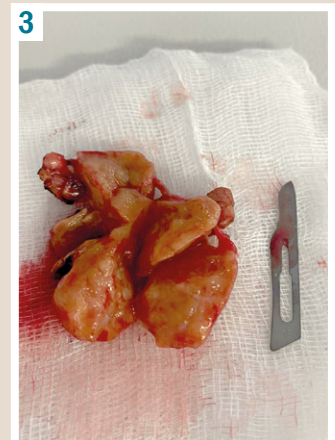


Рис. 3. Видалений конгломерат лімфовузлів.

Висновки

1. Особливість описаного випадку – ранній дебют захворювання в дитини з персистентною Епштейна–Барр вірусною інфекцією, з переважанням інтоксикаційного, суглобового синдромів, затримкою темпів фізичного розвитку, без абдомінальних проявів лімфопроліферативного синдрому, а також швидка позитивна відповідь на радикальне хірургічне лікування.

2. При тривалих лихоманках під час УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору обов'язково треба здійснювати скринінг лімфатичних вузлів. УЗД має високу діагностичну цінність, доступне для діагностики лімфопроліферативних захворювань при відповідній кваліфікації та настороженості лікаря з функціональної діагностики.

3. Хворобу Кастлемана необхідно включати в діагностичний пошук, якщо виявлено синдром лімфаденопатії. «Золотий стандарт» діагностики – екзцизійна

біопсія з імуногістохімічним дослідженням. Викликає труднощі можлива відсутність специфічних патологічних змін у сусідніх лімфатичних вузлах і при пункційній біопсії; це зумовлює необхідність радикального хірургічного втручання з видаленням всіх уражених вузлів, що підтверджено відомостями фахової літератури.

4. При хворобі Кастлемана інколи визначають гетерозиготне носійство мутації в гені регуляторного фактора інтерферону (IRF8). Можливо, наявність цієї мутації в дитини спричинила виникнення хвороби Кастлемана, тому це потребує продовження досліджень.

5. Своєчасна діагностика та лікування необхідні для запобігання прогресуванню лімфопролиферативного процесу та можливості його малігнізації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 28.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2022

Відомості про авторів:

Муквіч О. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6405-4997](https://orcid.org/0000-0001-6405-4997)

Вдовіна Н. М., лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3949-8857](https://orcid.org/0000-0003-3949-8857)

Климнюк Г. І., канд. мед. наук, дитячий онколог, керівник науково-дослідного відділення дитячої онкології, головний спеціаліст МОЗ України за спеціальності «Дитяча онкологія», Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8082-0505](https://orcid.org/0000-0002-8082-0505)

Омельченко Л. І., д-р мед. наук, професор, старший науковий співробітник відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0003-2989-9278](https://orcid.org/0000-0003-2989-9278)

Грідіна Т. А., канд. мед. наук, лікар ультразвукової діагностики, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9234-9896](https://orcid.org/0000-0002-9234-9896)

Мацюк Н. Б., лікар-педіатр, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1583-6543](https://orcid.org/0000-0002-1583-6543)

Information about authors:

Mukvich O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vdovina N. M., MD, pediatrician, pediatric cardioreumatologist, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Klymniuk H. I., MD, PhD, pediatric oncologist, Head of the Research Department of Pediatric Oncology, Chief Specialist of the Ministry of Health of Ukraine in the specialty "Pediatric Oncology", National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Omelchenko L. I., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Pediatric Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Hridina T. A., MD, PhD, ultrasound diagnostics specialist, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Matsiuk N. B., MD, pediatrician, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- [1] Wall D. A. Lymphoproliferative Disorders: Background, Pathophysiology, Epidemiology. // *Medscape.com*. Updated: Apr. 18, 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/987765-overview>
- [2] Клінічний випадок хвороби Кастлемана з ураженням печінки та селезінки / Я. І. Виговська та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2021. № 5. С. 67-69. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.216638>
- [3] Клінічний випадок хвороби Кастлемана / М. С. Опанасенко та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 3. С. 63-67. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-109-3-63-67>
- [4] Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature / P. Farruggia et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 37. Iss. 1. P. 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
- [5] Ashjaei B., Ghamari Khameneh A., Darban Hosseini Amirkhiz G. Abdominal Mass Caused Failure to Thrive in a Young Boy: Mixed-Type Localized Retroperitoneal Castleman Disease. *Case Reports in Oncology*. 2020. Vol. 13. Iss. 2. P. 853-856. <https://doi.org/10.1159/000508531>
- [6] Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease – a case-based review / M. Wojtyś et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11. Iss. 11. P. 4859-4874. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.73>
- [7] International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease / F. Van Rhee et al. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4. Iss. 23. P. 6039–6050. URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- [8] A Review of Genetic Abnormalities in Unicentric and Multicentric Castleman Disease / A. Butzmann et al. *Biology*. 2021. Vol. 10. Iss. 4. P. 251. <https://doi.org/10.3390/biology10040251>
- [9] The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients / C. Borocco et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020. Vol. 15. Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1345-5>
- [10] Multicentric Castleman Disease Presenting with Fever / C. Smith et al. *The Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 165. Iss. 6. P. 1261-1265. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.042>
- [11] Next-generation sequencing of idiopathic multicentric and unicentric Castleman disease and follicular dendritic cell sarcomas / A. Nagy et al. *Blood Advances*. 2018. Vol. 2. Iss. 5. P. 481-491. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009654>
- [12] Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease / Z. Li et al. *Leukemia*. 2019. Vol. 33. Iss. 4. P. 1035-1038. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0323-6>
- [13] Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene / Y. Endo et al. *Rheumatology*. 2020. Vol. 60. Iss. 1. P. 445-450. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa269>
- [14] ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease / E. Van Nieuwenhove et al. *Pediatrics*. 2018. Vol. 142. Iss. 3. P. e20172266. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2266>
- [15] IRF8 Mutations and Human Dendritic-Cell Immunodeficiency / S. Hambleton et al. *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. Iss. 2. P. 127-138. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1100066>
- [16] Global assessment of IRF8 as a novel cancer biomarker / D. C. McQuaid et al. *Human Pathology*. 2022. Vol. 122. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.01.004>
- [17] Castleman Disease in the Pediatric Neck / M. R. Rabinowitz et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013. Vol. 148. Iss. 6. P. 1028-1036. <https://doi.org/10.1177/0194599813479931>
- [18] ACCELERATE: A Patient-Powered Natural History Study Design Enabling Clinical and Therapeutic Discoveries in a Rare Disorder / S. K. Pierson et al. *Cell Reports Medicine*. 2020. Vol. 1. Iss. 9. P. 100158. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100158>
- [19] International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease / F. van Rhee et al. *Blood*. 2018. Vol. 132. no. 20. P. 2115–2124. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862334>

[20] Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E., Woo, P., & International League of Associations for Rheumatology (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390–392.

References

- [1] Wall, D. A. (2019). Lymphoproliferative Disorders: Background, Pathophysiology, Epidemiology. *Medscape.com*. <https://emedicine.medscape.com/article/987765-overview>
- [2] Vyhovska Ya. I., Yevstakhevych I. Y., Maslyak Z. V., Semerak M. M., Yevstakhevych Yu. L., Knysh N. V., & Tkhir Kh. R. (2021). Klinichnyi vypadok khvoroby Kastlemana z urazhenniam pechiniy ta slezinky [Clinical case of Castleman's disease with liver and spleen]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, (5), 67–69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.216638>
- [3] Opanasenko, N. S., Konik, B. N., Liskina, I. V., Tereshkovych, A. V., Levanda, L. I., Zagaba L. M., & Shamray, M. Y. (2020). Klinichnyi vypadok khvoroby Kastlemana Castleman's disease: the clinical case [Clinical case of Castleman's disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, (3), 63–67. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-109-3-63-67>
- [4] Farruggia, P., Trizzino, A., Scibetta, N., Cecchetto, G., Guerrieri, P., D'Amore, E. S., & D'Angelo, P. (2011). Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature. *Italian journal of pediatrics*, 37, 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
- [5] Ashjaei, B., Ghamari Khameneh, A., & Darban Hosseini Amirkhiz, G. (2020). Abdominal Mass Caused Failure to Thrive in a Young Boy: Mixed-Type Localized Retroperitoneal Castleman Disease. *Case reports in oncology*, 13(2), 853–856. <https://doi.org/10.1159/000508531>
- [6] Wojtyś, M., Piekarska, A., Kunc, M., Ptasiński, K., Biernat, W., Zaucha, J. M., Waloszczyk, P., Lisowski, P., Kubisa, B., & Grodzki, T. (2019). Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease—a case-based review. *Journal of thoracic disease*, 11(11), 4859–4874. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.73>
- [7] Van Rhee, F., Oksenhendler, E., Srkalovic, G., Voorhees, P., Lim, M., Dispenzieri, A., Ide, M., Parente, S., Schey, S., Streetly, M., Wong, R., Wu, D., Maillard, I., Brandstadter, J., Munshi, N., Bowne, W., Elenitoba-Johnson, K. S., Fössa, A., Lechowicz, M. J., Chandrakasan, S., ... Fajgenbaum, D. C. (2020). International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood advances*, 4(23), 6039–6050. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- [8] Butzmann, A., Kumar, J., Sridhar, K., Gollapudi, S., & Ohgami, R. S. (2021). A Review of Genetic Abnormalities in Unicentric and Multicentric Castleman Disease. *Biology*, 10(4), 251. <https://doi.org/10.3390/biology10040251>
- [9] Borocco, C., Ballot-Schmit, C., Ackermann, O. et al. (2020). The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet J Rare Dis* 15, 95 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1345-5>
- [10] Smith, C., Lee-Miller, C., Dishop, M. K., Cost, C., Wang, M., & Asturias, E. J. (2014). Multicentric Castleman disease presenting with fever. *The Journal of pediatrics*, 165(6), 1261–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.042>
- [11] Nagy, A., Bhaduri, A., Shahmarvand, N., Shahryari, J., Zehnder, J. L., Warnke, R. A., Mughal, T., Ali, S., & Ohgami, R. S. (2018). Next-generation sequencing of idiopathic multicentric and unicentric Castleman disease and follicular dendritic cell sarcomas. *Blood advances*, 2(5), 481–491. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009654>
- [12] Li, Z., Lan, X., Li, C., Zhang, Y., Wang, Y., Xue, W., Lu, L., Jin, M., Zhou, Z., Wang, X., Li, L., Zhang, L., Li, X., Fu, X., Sun, Z., Wu, J., Zhang, X., Yu, H., Nan, F., Chang, Y., ... Zhang, M. (2019). Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia*, 33(4), 1035–1038. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0323-6>
- [13] Endo, Y., Koga, T., Otaki, H., Sasaki, D., Sumiyoshi, R., Furukawa, K., Tanaka, Y., Katsunori, Y., & Kawakami, A. (2021). Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(1), 445–450. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa269>
- [14] Van Nieuwenhove, E., Humblet-Baron, S., Van Eyck, L., De Somer, L., Dooley, J., Tousseyn, T., Hershfield, M., Liston, A., & Wouters, C. (2018). ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Pediatrics*, 142(3), e20172266. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2266>
- [15] Hambleton, S., Salem, S., Bustamante, J., Bigley, V., Boisson-Dupuis, S., Azevedo, J., Fortin, A., Haniffa, M., Ceron-Gutierrez, L., Bacon, C. M., Menon, G., Trouillet, C., McDonald, D., Carey, P., Ginhoux, F., Alsina, L., Zumwalt, T. J., Kong, X. F., Kumararatne, D., Butler, K., ... Gros, P. (2011). IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *The New England journal of medicine*, 365(2), 127–138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100066>
- [16] McQuaid, D. C., Panse, G., Wang, W. -L., Pinkus, G. S., Katz, S. G., & Xu, M. L. (2022). Global assessment of IRF8 as a novel cancer biomarker. *Human Pathology*, 122, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.01.004>
- [17] Rabinowitz, M. R., Levi, J., Conard, K., & Shah, U. K. (2013). Castleman disease in the pediatric neck: a literature review. *Otolaryngology--head and neck surgery*, 148(6), 1028–1036. <https://doi.org/10.1177/0194599813479931>
- [18] Pierson, S. K., Khor, J. S., Ziglar, J., Liu, A., Floess, K., NaPier, E., Gorzewski, A. M., Tamakloe, M. A., Powers, V., Akhter, F., Haljasmaa, E., Jayanthan, R., Rubenstein, A., Repasky, M., Elenitoba-Johnson, K., Ruth, J., Jacobs, B., Streetly, M., Angenendt, L., Patier, J. L., ... Fajgenbaum, D. C. (2020). ACCELERATE: A Patient-Powered Natural History Study Design Enabling Clinical and Therapeutic Discoveries in a Rare Disorder. *Cell reports. Medicine*, 1(9), 100158. <https://doi.org/10.1016/j.xcrmm.2020.100158>
- [19] Van Rhee, F., Voorhees, P., Dispenzieri, A., Fössa, A., Srkalovic, G., Ide, M., Munshi, N., Schey, S., Streetly, M., Pierson, S. K., Partridge, H. L., Mukherjee, S., Shilling, D., Stone, K., Greenway, A., Ruth, J., Lechowicz, M. J., Chandrakasan, S., Jayanthan, R., Jaffe, E. S., ... Fajgenbaum, D. C. (2018). International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 132(20), 2115–2124. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862334>
- [20] Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E., Woo, P., & International League of Associations for Rheumatology (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390–392.