



Diagnostic de la maladie de Castleman (MC)

Informations à destination des pathologistes

ENTRÉE

Présentation disponible sur le site castleman.fr et auprès des équipes Recordati Rare Diseases



Sommaire

La maladie de
Castleman (MC)

Le rôle du
pathologiste dans le
diagnostic de MC

Aspects
histopathologiques
de la MC

Diagnostics
différentiels

Recommandations
diagnostiques

Cas cliniques

Membres du Centre de Référence Maladie de Castleman

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

*La réalisation de ce document a été permise grâce à la collaboration de professionnels de santé.
Sont particulièrement remerciés Véronique Meignin, Marie Parrens, Luc Xerri et Eric Oksenhendler.*



Sommaire

La maladie de Castleman (MC)	Le rôle du pathologiste dans le diagnostic de MC	Aspects histopathologiques de la MC
Diagnostiques différentiels	<ul style="list-style-type: none">Cas Clinique 1Cas Clinique 2Cas Clinique 3Cas Clinique 4Cas Clinique 5	Cas cliniques
Membres		Maladie de Castleman

La réalisation de ce document a été permise grâce à la collaboration de professionnels de santé.
Sont particulièrement remerciés Véronique Meignin, Marie Parrens, Luc Xerri et Eric Oksenhendler.

- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹
- Selon la localisation et l'étiologie, on distingue 2 sous-types cliniques de MC¹ :

**MC Unicentrique
(MCU)**

**MC Multicentrique
(MCM)**

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹

La **MC Unicentrique** est une MC localisée à une seule aire ganglionnaire, généralement asymptomatique et découverte fortuitement. Des signes de compression peuvent être présents en fonction du siège et de la taille de la tumeur. Rarement, les patients peuvent présenter des signes systémiques modérés. Le traitement de la MCU consiste généralement en une résection chirurgicale de la lésion, traitement qui est souvent curatif.¹

× distingue 2 sous-types

MC Multicentrique
(MCM)

- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹
- Selon sa localisation et son tableau clinique de MC¹ :

MC Unicentrique
(MCU)

La **MC Multicentrique** atteint plusieurs aires ganglionnaires. Les patients présentent généralement un syndrome inflammatoire important qui peut être transitoire. Un orage cytokinique grave peut survenir et entraîner des défaillances multiviscérales graves pouvant aller jusqu'à la mort.¹
On distingue plusieurs types de MCM en fonction de l'étiologie¹ :

MCM associée à HHV-8

MCM associée au syndrome POEMS

MCM idiopathique

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

Suite



- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹
- Selon sa localisation et son aspect clinique de MC¹ :

MC Unicentrique
(MCU)

La **MC Multicentrique** atteint plusieurs aires ganglionnaires. Les patients présentent généralement un syndrome inflammatoire important qui peut être transitoire. Un orage cytokinique grave peut survenir et entraîner des défaillances multiviscérales graves pouvant aller jusqu'à la mort.¹
On distingue plusieurs types de MCM en fonction de l'étiologie¹ :

La **MCM HHV-8** est associée à une infection par l'herpès virus humain de type 8.1
Elle survient dans 50% des cas chez les patients HIV+.

- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹
- Selon sa localisation et son tableau clinique de MC¹ :

MC Unicentrique
(MCU)

La **MC Multicentrique** atteint plusieurs aires ganglionnaires. Les patients présentent généralement un syndrome inflammatoire important qui peut être transitoire. Un orage cytokinique grave peut survenir et entraîner des défaillances multiviscérales graves pouvant aller jusqu'à la mort.¹ On distingue plusieurs types de MCM en fonction de l'étiologie¹ :

MCM associée à des signes du syndrome POEMS:
Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, gammopathie Monoclonale et anomalies cutanées (Skin)¹

- La maladie de Castleman est un terme qui regroupe des syndromes lympho-prolifératifs rares qui ont en commun des caractéristiques histopathologiques¹
- Selon sa localisation et son tableau clinique de MC¹ :

MC Unicentrique
(MCU)

La **MC Multicentrique** atteint plusieurs aires ganglionnaires. Les patients présentent généralement un syndrome inflammatoire important qui peut être transitoire. Un orage cytokinique grave

La **MCM idiopathique (MCMi)**, d'étiologie inconnue, est divisée en deux sous-types en fonction des symptômes présentés par le patient :

- MCMi-TAFRO : Thrombocytopénie, Ansarque, Fièvre, Fibrose réticulinique de la moëlle osseuse, atteinte Rénale, Organomégalie) ; dont l'évolution est particulièrement grave.¹
- MCMi-NOS (sans autre spécification).

Rechercher dans
les prélèvements tissulaires
des aspects histologiques
en faveur d'une MC

Définir avec le clinicien
le sous-type clinique
de MC

Compte-rendu aux cliniciens

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

Suite



La présence de caractéristiques histopathologiques en faveur d'une MC est requise pour pouvoir porter le diagnostic de MC quel que soit le sous-type clinique.¹

Cliquer ici pour en savoir +

Définir avec le clinicien le sous-type clinique de MC

Compte-rendu aux cliniciens

Rechercher dans
les prélèvements tissulaires
des aspects histologiques
en faveur d'une MC

L'identification du sous-type
clinique de MC est indispensable
car la prise en charge
thérapeutique est différente
selon les sous-types. ¹

Cliquer ici pour en savoir +

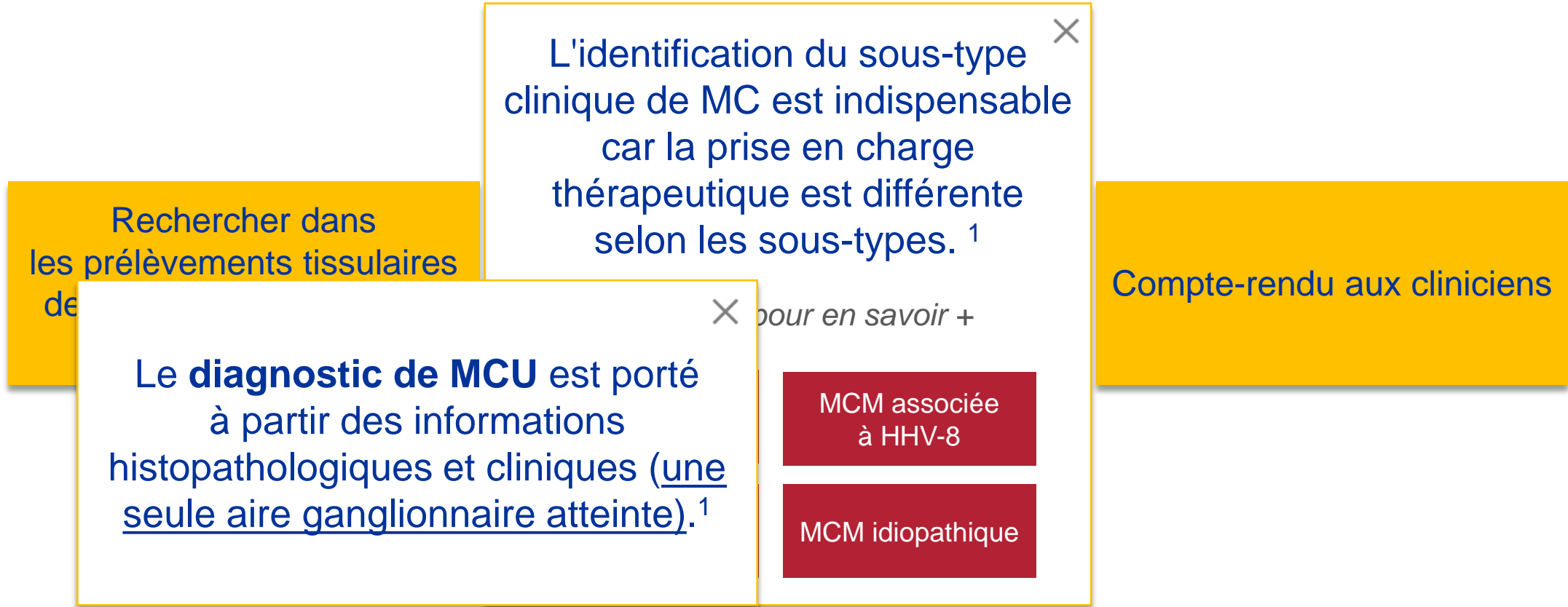
MC Unicentrique

MCM associée
à HHV-8

MCM associée
au POEMS

MCM idiopathique

Compte-rendu aux cliniciens



Rechercher dans
les prélèvements tissulaires
des aspects histologiques
en faveur d'une MC

L'identification du sous-type
clinique de MC est
car la prise
thérapeutique
selon les s

Cliquer ici po

MC Unicentrique

MCM associée
au POEMS

Le diagnostic de MCM HHV-8
nécessite des informations
histopathologiques et cliniques
supplémentaires :
atteinte de plusieurs aires
ganglionnaires et mise en évidence
du virus HHV8 par immunohistochimie
(latent anti-nuclear antigen LANA). ¹

iniciens

L'identification du sous-type clinique de MC est indispensable car la prise en charge thérapeutique est différente selon les sous-types. ¹

Rechercher dans les prélèvements tissulaires

Les signes POEMS peuvent être confirmés à partir des données cliniques et biologiques. Une prolifération tumorale plasmocytaire sera éliminée par un myelogramme ou une biopsie de moelle osseuse.

pour en savoir +

MCM associée à HHV-8

MCM idiopathique

Compte-rendu aux cliniciens

Rechercher dans
les prélèvements tissulaires
des aspects histologiques
en faveur d'une MC

L'identification du sous-type
clinique de MC est indispensable
car la prise en charge
thérapeutique est différente
selon les s

Cliquer ici po

MC Unicentrique

MCM associée
au POEMS

Le diagnostic de MCM idiopathique
nécessite des informations
histopathologiques, biologiques
et cliniques supplémentaires,
et l'exclusion d'un certain nombre
de diagnostics.¹

Cliquer ici pour en savoir +

iciens

Rechercher dans
les prélèvements tissulaires
des aspects histologiques
en faveur d'une MC

Définir avec le
le sous-type
de MC

Le diagnostic de maladie de Castleman pourra être
suggéré par le pathologiste.

Ce diagnostic sera confirmé ou infirmé après
confrontation avec les autres données cliniques,
biologiques,....

Diagnostic histologique évocateur d'une MC
Mais informations cliniques insuffisantes pour conclure à MCMi

Diagnostic histologique évocateur d'une MC
Informations cliniques suffisantes pour conclure à MCMi

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

Rechercher
les prélèvements
des aspects hist
en faveur d'un

1. **Aspect concordant ou compatible** avec MC:
 - Aspect vasculaire-mixte-plasmocytaire
 - Vérification négativité HHV-8
 - Nécessité d'une évaluation clinique et exclusion des diagnostics différentiels
 - Si diagnostic confirmé possible mise en traitement ciblé
2. **Aspect suspect** de MC :
 - ganglion réactionnel avec quelques signes de type MC
 - Nécessité d'une évaluation clinique et exclusion des diagnostics différentiels
 - Discuter intérêt nouvelle biopsie
 - Si diagnostic confirmé possible mise en traitement ciblé

Le diagnostic de maladie de Castleman pourra être
é par le pathologiste.

era confirmé ou infirmé après
c les autres données cliniques,
biologiques,....

évocateur d'une MC
es insuffisantes pour conclure à MCMi

Diagnostic histologique évocateur d'une MC
Informations cliniques suffisantes pour conclure à MCMi

Rechercher dans les prélèvements tissulaires des aspects histologiques en faveur d'une MC

Définir avec le le sous-type de MC

Le diagnostic de maladie de Castleman pourra être suggéré par le pathologiste.

Ce diagnostic sera confirmé ou infirmé après confrontation avec les autres données cliniques, biologiques,....

Diagnostic histologique évocateur d'une MC
Mais informations cliniques insuffisantes pour conclure à MCMi

Validation diagnostique
Voir les recommandations internationales de mises en traitement
Inclusion dans réseau d'expert du cas

lure à MCMi

- Une exérèse ganglionnaire est nécessaire pour pouvoir étudier l'ensemble du ganglion¹. Les microbiopsies à l'aiguille sous repérage radiologique ne sont pas recommandées car souvent pas assez représentatives.
- Il existe différents sous-types histologiques de MC qui associent à des degrés divers différentes lésions élémentaires¹.
- L'aspect histopathologique peut varier d'un site ganglionnaire à un autre chez un même patient.

Sous-type
hyalinvasculaire
/ hypervasculaire

Sous-type
plasmocytaire

Sous-type mixte

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

Dans le sous type hyalinvasculaire / hypervasculaire, on peut observer les lésions suivantes¹ :

Hypervascolarisation	Centres germinatifs atrophiques	Hyperplasie des cellules dendritiques folliculaires	Aspect en "bulbe d'oignon"
Aspect en "sucette"	Aspect en "menottes"	Dysplasie des cellules folliculaires dendritiques	Fibrose des parois vasculaires

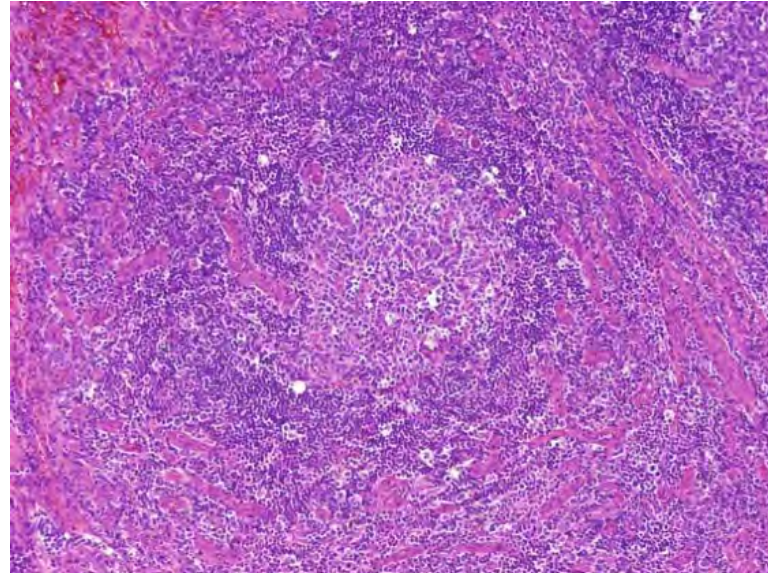
Cliquer sur les cadres pour en savoir +

Le terme « **hyalino vasculaire** » est utilisé pour décrire les lésions dans la MC Unicentrique.

Dans la MC multicentrique, c'est le terme « **hypervasculaire** » qui est utilisé.¹

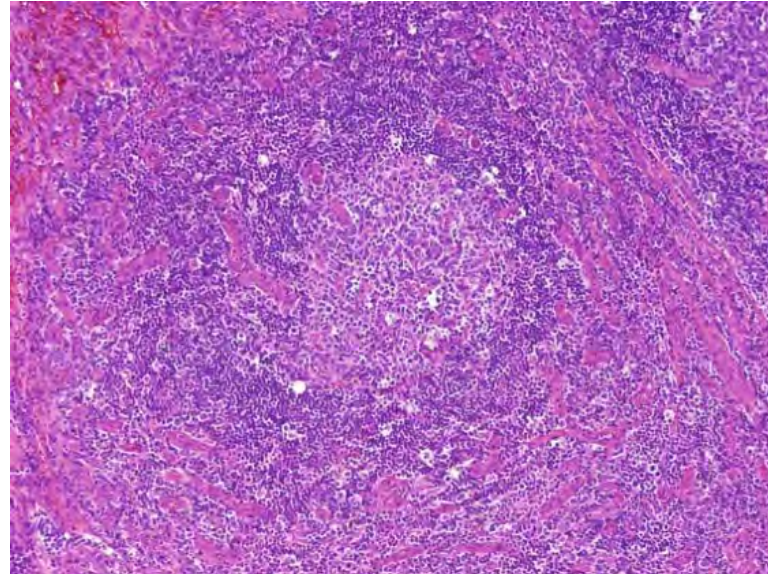
1. Fajgenbaum, D. et al. Blood 2017;129(12):1646–1657





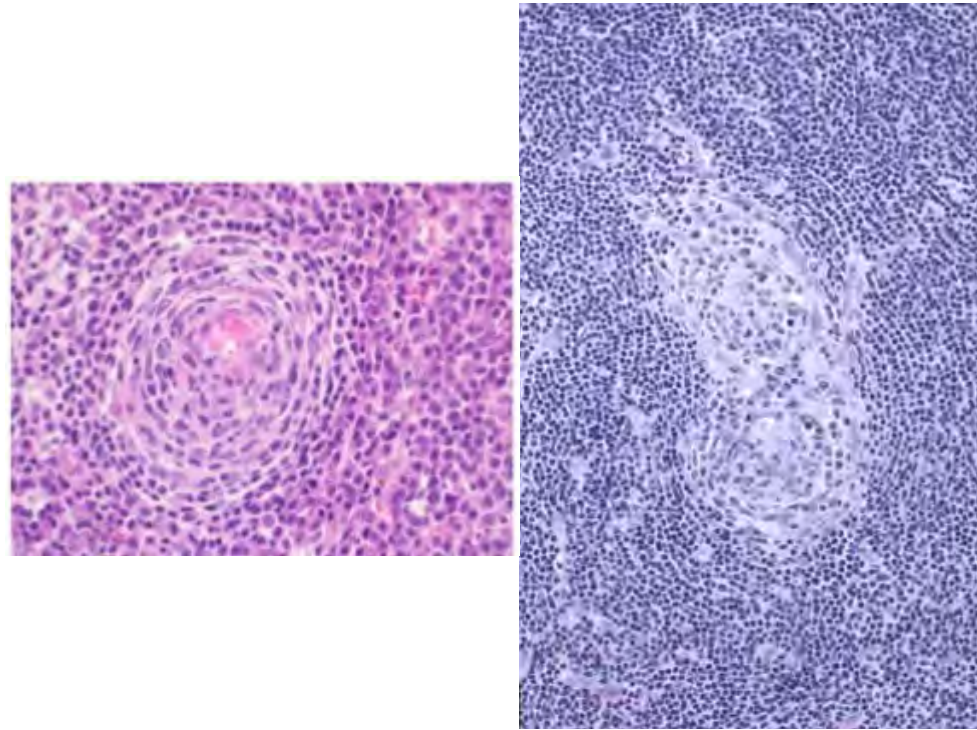
Hypervascularisation en intra et inter folliculaire





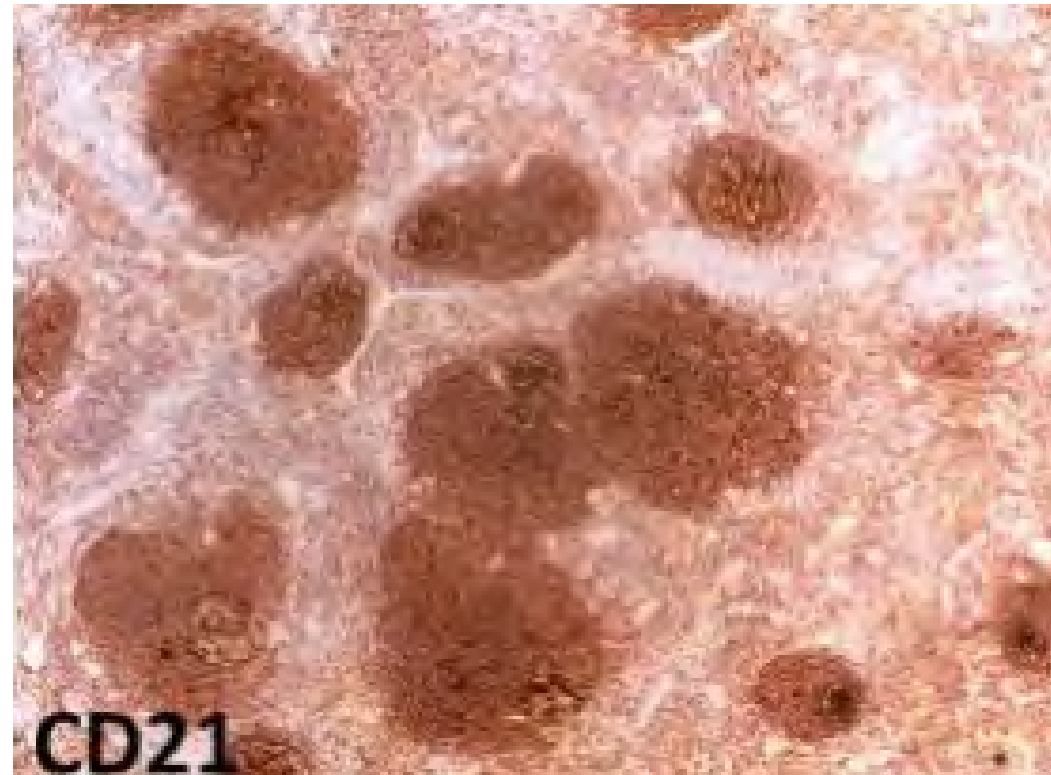
Hypervascularisation en intra et inter folliculaire





- À gauche : follicule atrophique à centre déplété en cellules lymphoïdes et aspect en « bulbe d'oignon » de la zone du manteau (lymphocytes disposés en anneaux concentriques).
- À droite : centres germinatifs jumelés (twinned GC).

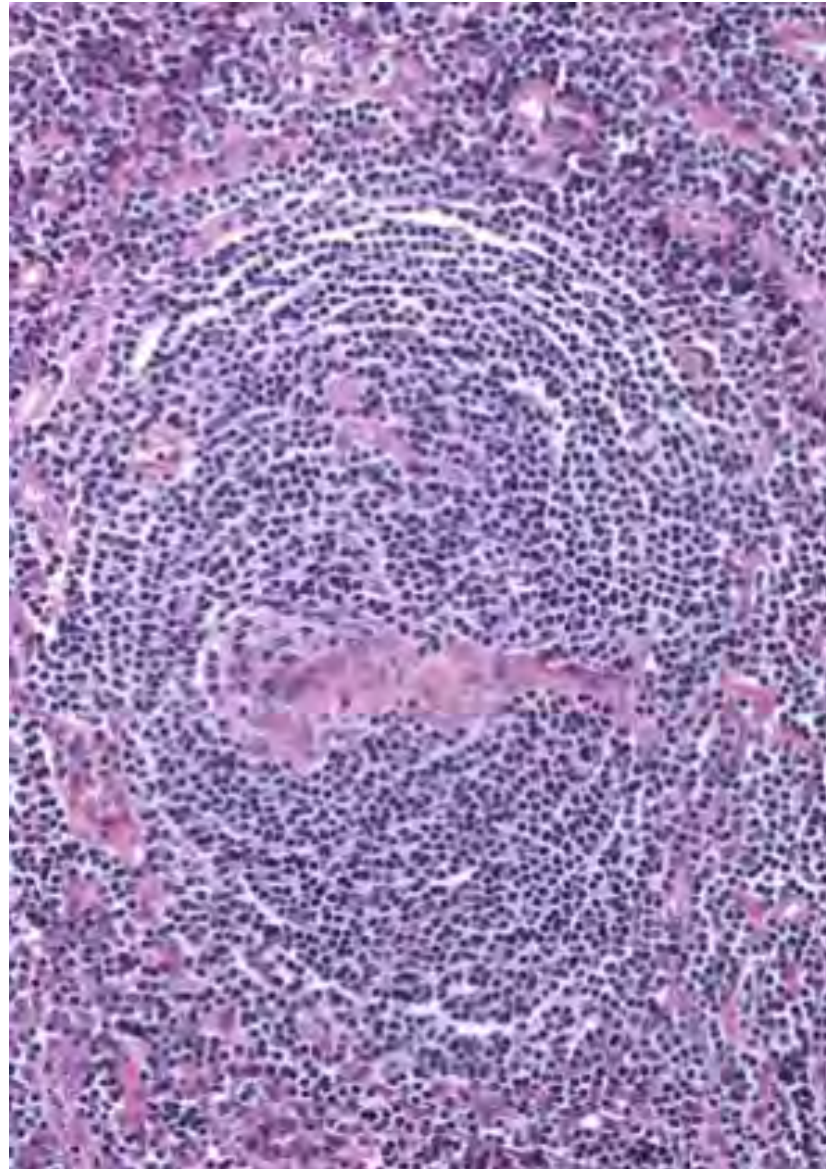




L'immunomarquage anti-CD21 met en évidence
le réseau des cellules folliculaires dendritiques
dans les centres germinatifs et dans la couronne du
manteau



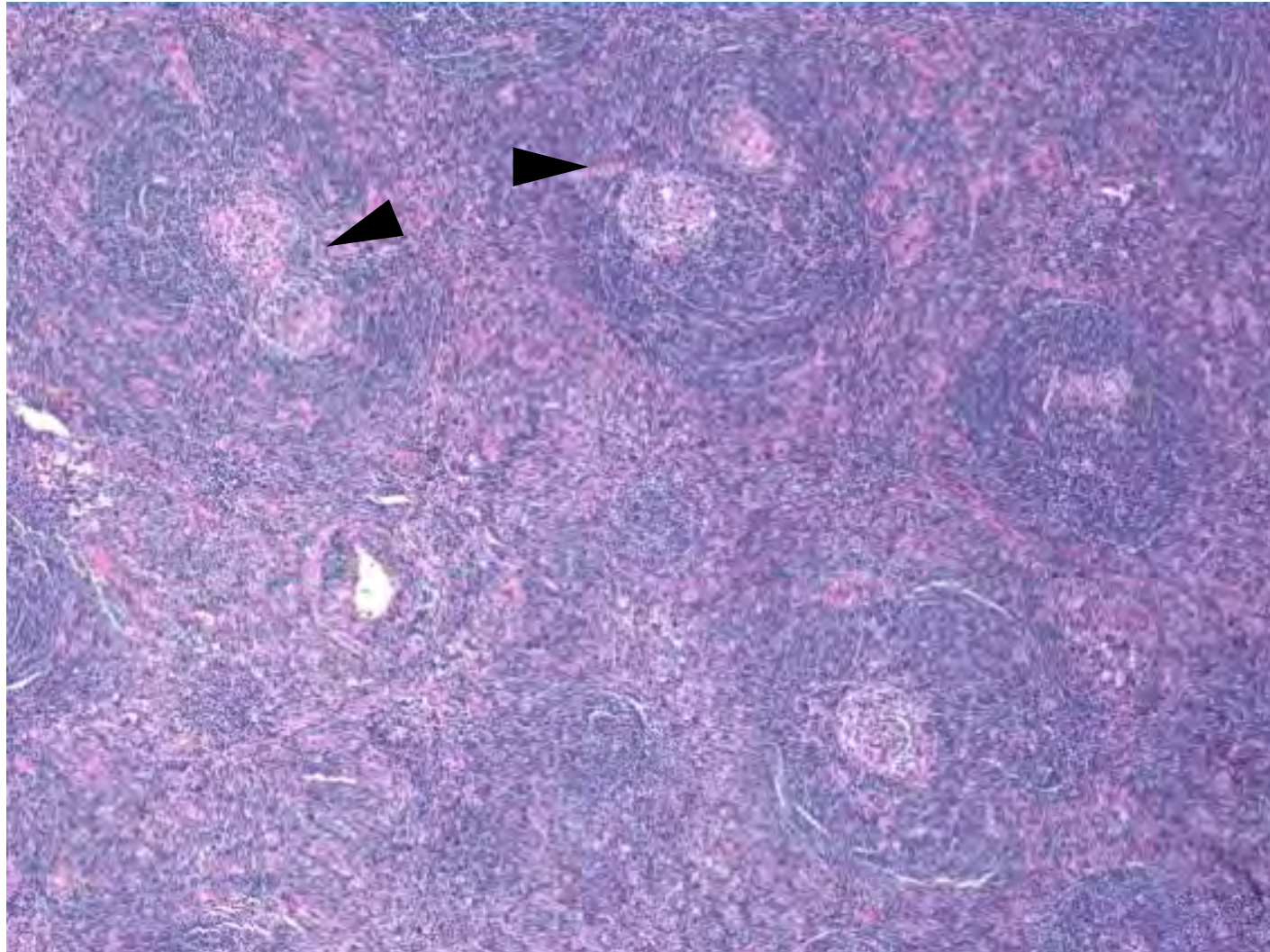
Aspect en "sucette"



Aspect en « sucette » : vaisseau pénétrant le follicule de manière radiale



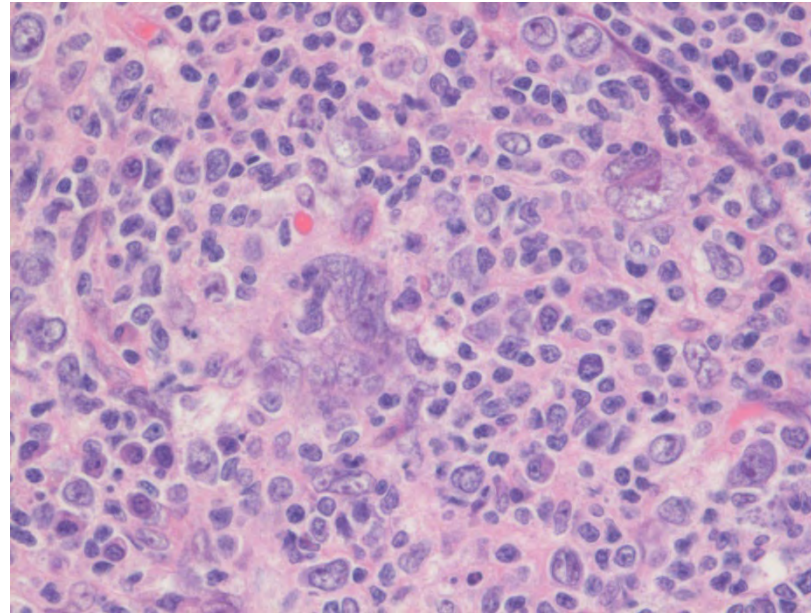
Aspect en “menottes”

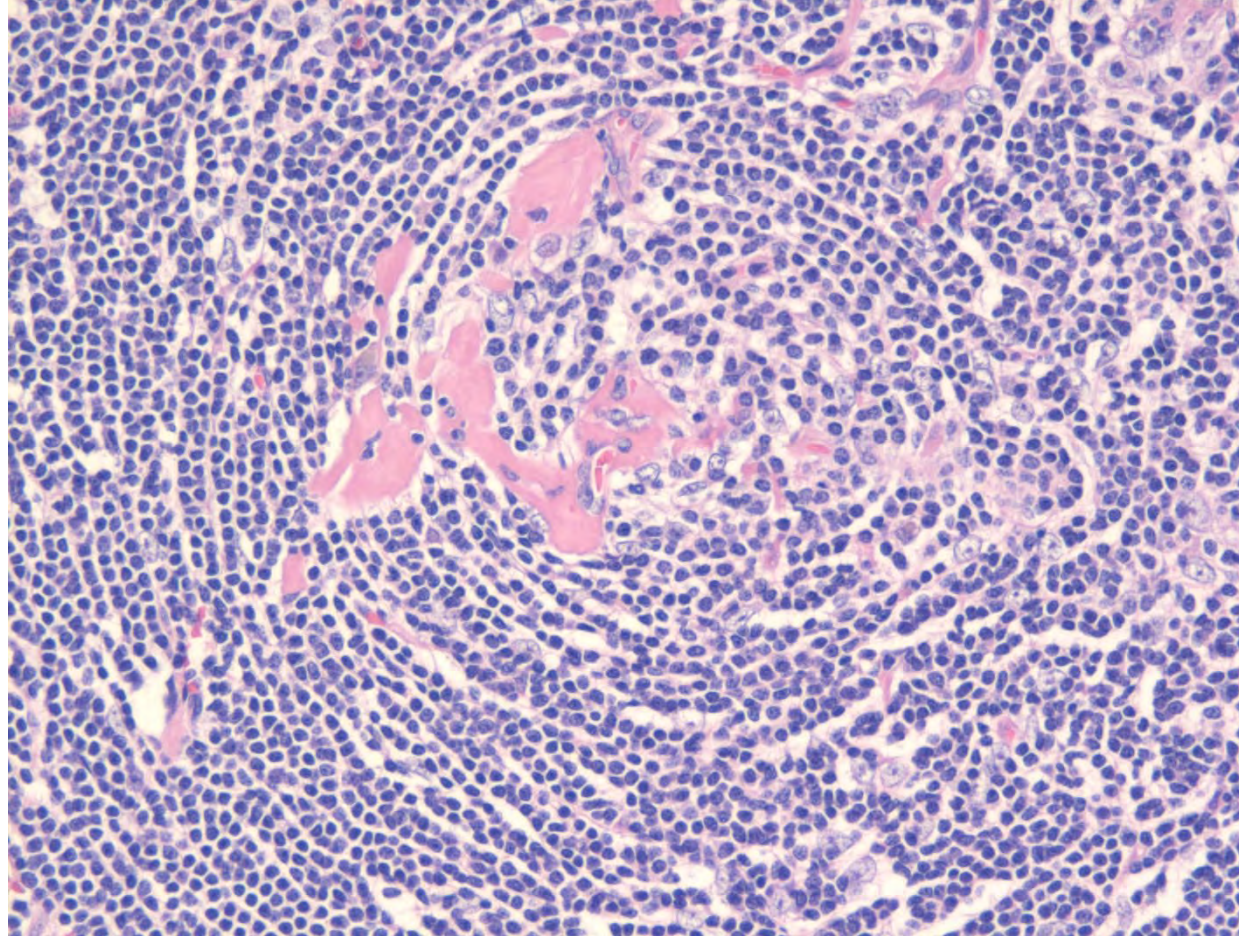


Aspect en « menottes » : présence de deux centres germinatifs dans un même follicule lymphoïde



Dysplasie des cellules folliculaires dendritiques





Hyperplasie vasculaire avec vaisseaux à paroi épaisse fibreuse autour et dans le follicule lymphoïde dans une forme hypervasculaire



Les ganglions lymphatiques présentent les caractéristiques suivantes ¹:

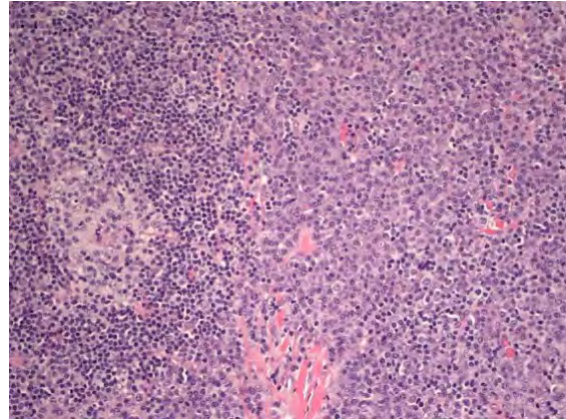
Plasmacytose
en plages

Hypervascularisation

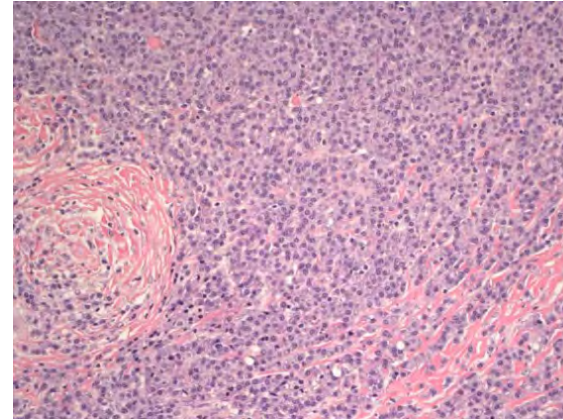
Augmentation du nombre
de follicules avec centres
germinatifs hyperplasiques

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

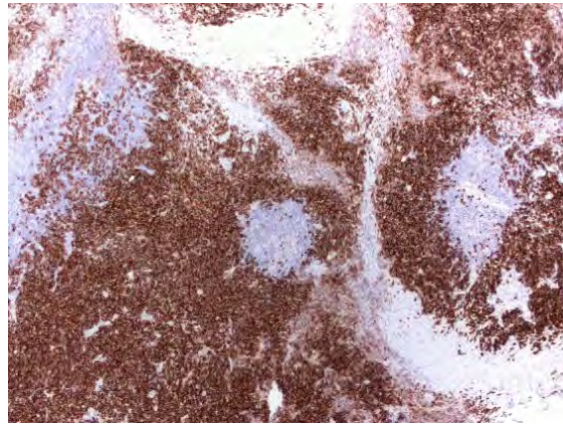




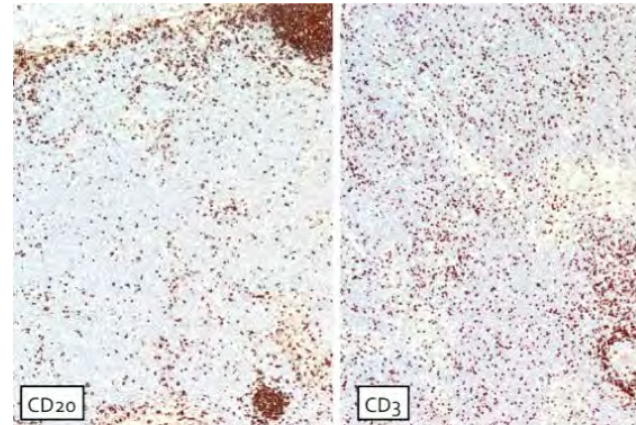
Plasmocytes disposés en pages dans les zones interfolliculaires (côté droit de l'image)



Infiltration de cellules plasmocytaires dans une zone fibreuse d'un tissu extraganglionnaire



Immunomarquage anti CD138 montrant une infiltration plasmocytaire



Immunomarquages anti CD20 et anti CD3 mettant en évidence le faible nombre de lymphocytes T dans les zones interfolliculaires du fait de l'infiltration plasmocytaire



Augmentation du nombre de follicules avec centres germinatifs hyperplasiques

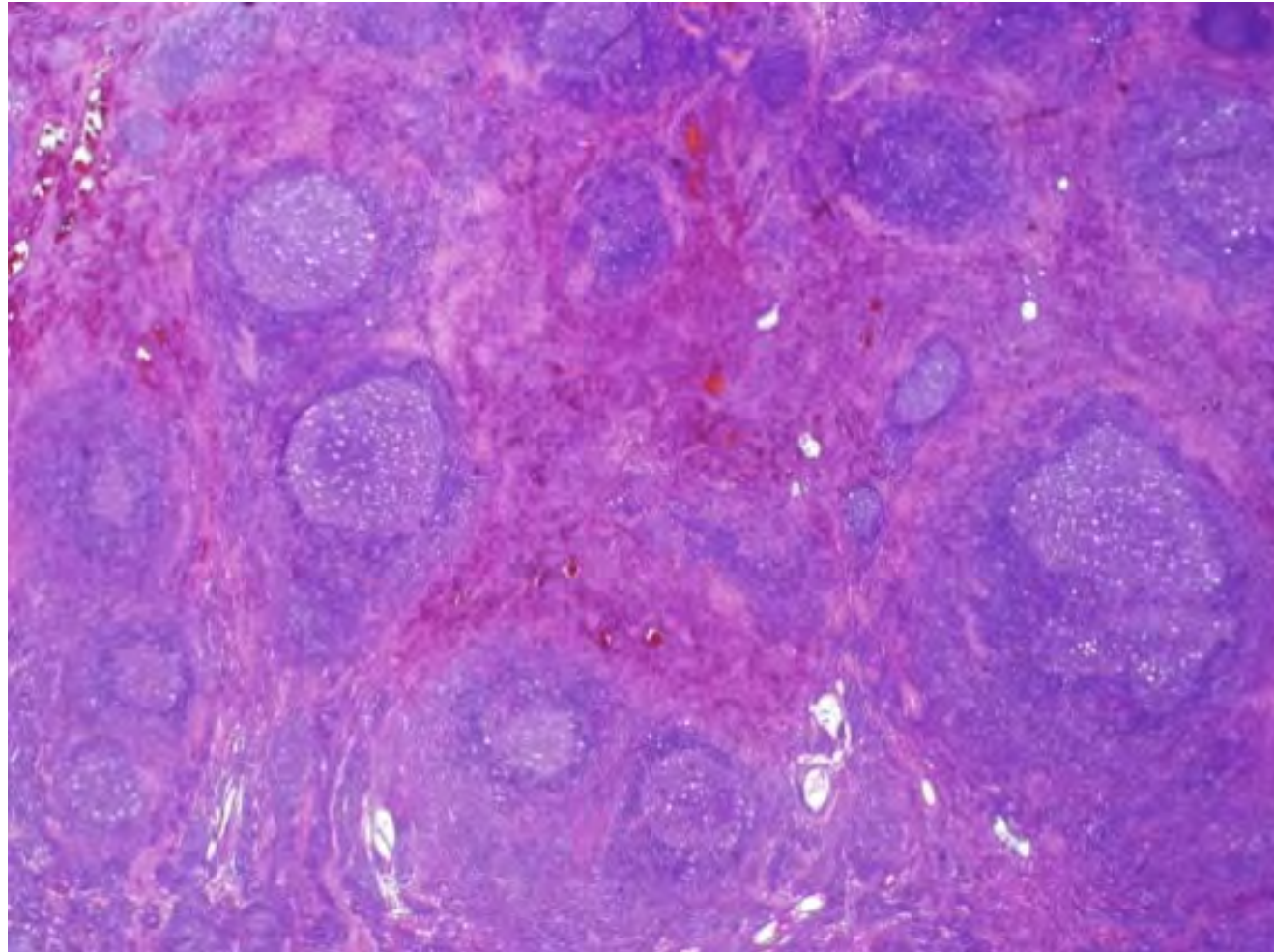


Image à faible grossissement montrant un ganglion lymphatique avec de nombreux follicules lymphoïdes de grande taille avec des centres germinatifs hyperplasiques.



On parle de formes mixtes lorsque dans les prélèvements sont associées des lésions observées dans les 2 autres formes.



- Les recommandations diagnostiques de la MCMi publiées dans *Blood* en 2017 ont été établies par un groupe d'experts internationaux pour aider les cliniciens et les pathologistes dans leur démarche diagnostique.¹

Critères majeurs

Critères mineurs
biologiques

Critères mineurs
cliniques

Algorithme
diagnostique

- Pour la première fois en 2022 le “Livre bleu” de l’OMS sur les tumeurs hématolymphoïdes présente les lésions des trois entités clinicopathologiques distinctes de la maladie de Castleman (MC) :²

MC unicentrique

MC multicentrique
idiopathique

MC multicentriques
associées au
KSHV/HHV8

Cliquer sur les cadres pour en savoir +

1. Fajgenbaum, D. et al. *Blood* 2017;129(12):1646–1657
2. Alaggio, R. et al. *Leukemia* (2022) 36:1720–1748

Selon les recommandations diagnostiques internationales, **DEUX critères majeurs** doivent être remplis ¹ ; l'un concerne le pathologiste et l'autre le clinicien:

- **Pathologiste:** Les prélèvements ganglionnaires doivent présenter des caractéristiques histologiques en faveur d'une MCMi. De plus, sont requises une plasmocytose et/ou des centres germinatifs atrophiques de grade 2 ou 3 au minimum.¹
(Cliquer pour en savoir +)
- **Clinicien:** au moins deux ganglions d'au moins 1 cm de diamètre dans le plus petit axe dans au moins 2 aires ganglionnaires (exple. cou et aisselle) doivent être présents.¹



Le patient doit présenter au moins 2 critères mineurs, dont au moins 1 doit être biologique¹ :

Critères		Valeurs limites *
Biologiques*	Elévation de la CRP ou de la VS	>10 mg/L ou >15 mm/h respectivement**
	Anémie	Hémoglobine <12.5 g/dL (homme) ; <11.5 g/dL (femme)
	Thrombocytopénie ou thrombocytose	Plaquettes <150 k/μL ou >400 k/μL
	Hypoalbuminémie	Albumine <3.5 g/dL
	Signe de dysfonction rénale ou protéinurie	DFG <60 mL/min/1.73m ² ou protéinurie 150mg/24h ou 10mg/100mL
	Hypergammaglobulinémie polyclonale	Gamma globuline totale ou immunoglobuline G >1700 mg/dL

* Valeurs limites fournies à titre indicatif. Des variations entre les laboratoires sont possibles et des limites nationales peuvent être utilisées ** L'évaluation de CRP est recommandée, mais la mesure de la VS peut être acceptée si la CRP n'est pas disponible.

CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate
eGFR = estimated glomerular filtration rate

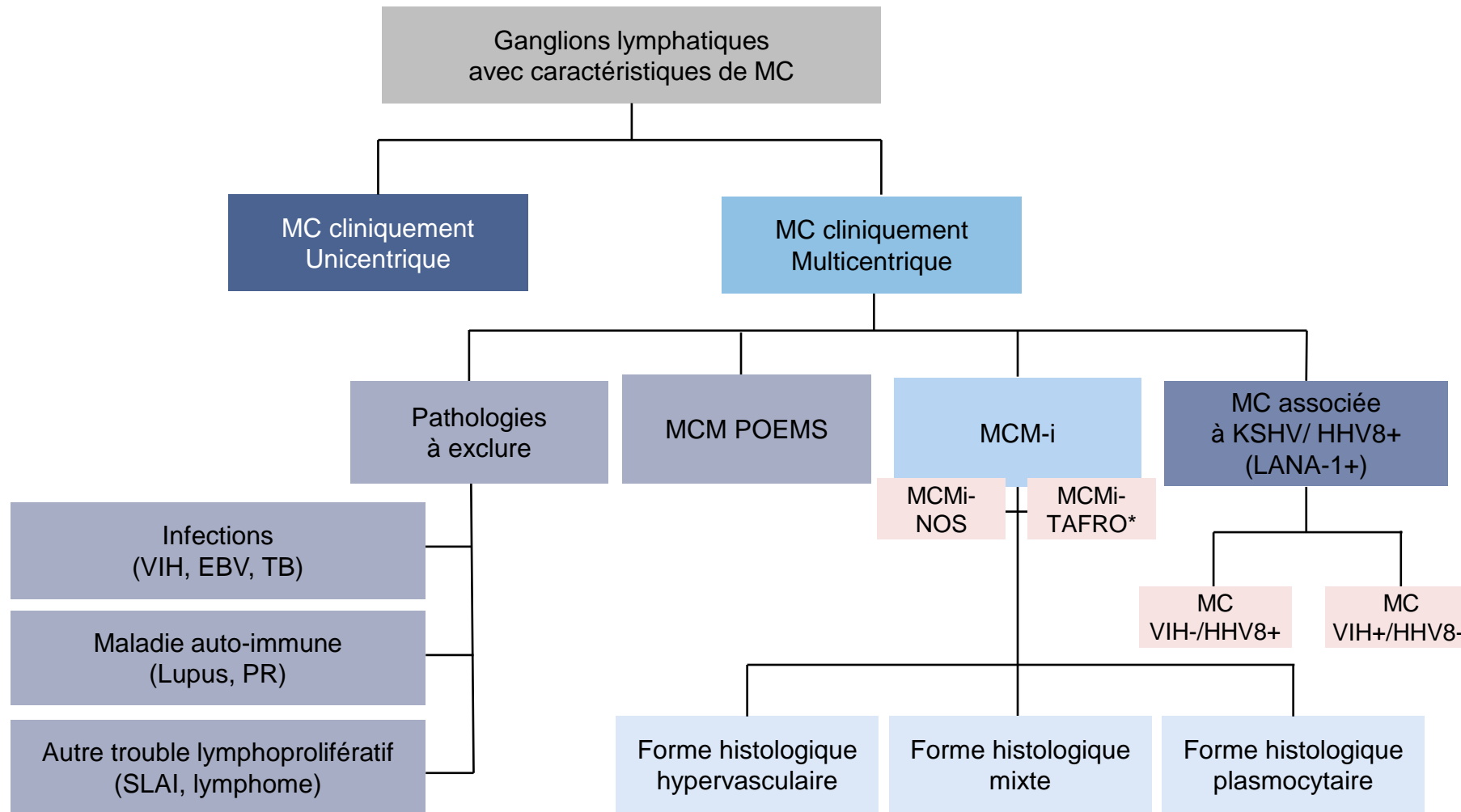
Le patient doit présenter au moins 2 critères mineurs, dont au moins 1 doit être biologique¹ :

Critères		Seuil
Cliniques	Signes systémiques	Sueurs nocturnes, fièvre >38°C, perte de poids, ou fatigue (score CTCAE ≥2 pour les symptômes B)
	Accumulation de liquide	Oedème, anasarque, ascite ou épanchement pleural
	Angiomatose éruptive de type cerise ou papules violacées	
	Spléno ou hépatomégalie	
	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire	

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events



Algorithme diagnostique de la MC ¹



* Les patients avec MCM-i TAFRO présentent fréquemment une forme histologique hypervasculaire ou mixte

Algorithme adapté de Fajgenbaum, D. et al. Blood 2017;129(12):1646–1657 et PNDS Castleman 2019, disponible sur <https://www.has-sante.fr/>

1. Fajgenbaum, D. et al. Blood 2017;129(12):1646–1657
2. PNDS Castleman 2019, disponible sur <https://www.has-sante.fr/>

Diagnostic de la MCMi : pathologies à exclure

Les maladies suivantes peuvent présenter des symptômes similaires à ceux de la MCMi et doivent donc être exclues avant de diagnostiquer une MCMi¹. En effet toutes les lésions élémentaires observées dans la maladie de Castleman ne sont pas spécifiques de cette entité.

Type	Pathologie	Diagnostic effectué le + souvent par	Liens vers les recommandations
Autoimmune	Polyarthrite rhumatoïde	Clinicien	ACR/EULAR 2010 guidelines
	Lupus érythémateux systémique	Clinicien	SLICC 2012 guidelines
	Maladie de Still de l'adulte	Clinicien	
	Syndrome lymphoprolifératif auto-immun	Clinicien	NIH International Workshop guidelines
	Arthrite juvénile idiopathique	Clinicien	
	Maladie à IgG4	Clinicien / Pathologiste	
Cancers - Troubles lymphoprolifératifs	Lymphome	Pathologiste / Clinicien	
	Myélome multiple	Pathologiste / Clinicien	IMWG 2014 guidelines
	Plasmocytome ganglionnaire primaire	Pathologiste / Clinicien	
	Sarcome à cellules folliculaires dendritiques	Pathologiste	
	POEMS	Clinicien (sauf si biopsie médullaire)	2019 diagnostic update
Infection-related disorders	Infection HHV-8 (herpes human virus)	Pathologiste / Clinicien	
	Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X	Clinicien	
	Inflammation ou adenopathie causée par une autre infection non contrôlée	Clinicien	

1. Fajgenbaum, D. et al. Blood 2017;129(12):1646–1657

Critères diagnostiques et caractéristiques utiles pour la MC Unicentrique selon la WHO-5¹

MCU-de type Hypervasculaire: “le plus fréquent”	MCU-de type Mixte/Plasmocytaire: “rare”
<ul style="list-style-type: none">• Envahissement ganglion isolé ou groupe de ganglions dans un seul territoire• Confrontation clinique et radiologique requise• Présence de follicules hyalins régressifs, remaniements fibreux, stroma hypervasculaire et compression sinusale	<ul style="list-style-type: none">• Envahissement ganglion isolé ou groupe de ganglions dans un seul territoire• Confrontation clinique et radiologique requise• Présence de plages denses de plasmocytes avec extension au cortex ganglionnaire, le plus souvent polytypique, présence de follicules régressifs

Cliquer pour voir la table complète



Critères diagnostiques et caractéristiques utiles pour la MC Unicentrique selon la WHO-5¹

	Hyaline-vascular unicentric Castleman disease ^a	Mixed/plasmacytic unicentric Castleman disease
Major criteria (all three required)		
Enlarged lymph nodes	One enlarged lymph node (> 10 mm in the short axis diameter) or multiple enlarged lymph nodes in one lymph node station	One enlarged lymph node or multiple enlarged lymph nodes in one lymph node station
Morphological features consistent with Castleman disease spectrum	Including grade 2–3 regressed follicles / hyaline-vascular follicles ^b and: <ul style="list-style-type: none"> · Prominent stroma · Prominent high endothelial vessels · Relatively few plasma cells 	Including grade 2–3 plasmacytosis; regressed follicles / hyaline-vascular follicles can be seen
KSHV/HHV8 LANA IHC	Negative	Negative
Additional supportive histopathological features (not required)		
	<ul style="list-style-type: none"> • Variably prominent interfollicular stroma • Compressed sinuses • Plasmacytoid dendritic cell clusters • No grade 2–3 plasmacytosis • Indolent T-lymphoblastic proliferation 	Usually includes a mix of atrophic and hyperplastic follicle features, but usually at least one regressed hyaline-vascular follicle is present
Other supportive features (not required)		
	<ul style="list-style-type: none"> • Mass lesion • Lack of symptoms (in most cases) • Co-occurring autoimmune diseases (in ~5%; paraneoplastic pemphigus, myasthenia gravis, bronchiolitis obliterans, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mass lesion • Lack of symptoms (in most cases) • Inflammatory syndrome (in a subset) • Constitutional symptoms • Laboratory abnormalities including cytopenias, hypoalbuminaemia, polyclonal hypergammaglobulinaemia, elevated CRP and/or IL-6, etc.
Exclusion criteria^c		
Infection	HIV ^d , KSHV/HHV8, CMV, etc.	HIV, KSHV/HHV8, COVID-19, syphilis, etc.
Autoimmune, inflammatory, or immunodeficiency disorders	SLE, rheumatoid arthritis, etc.	SLE, rheumatoid arthritis, adult-onset Still disease, juvenile idiopathic arthritis, IgG4-related disease, etc.
Malignancy	Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, thymoma	Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, plasma cell myeloma / plasmacytoma, POEMS syndrome, etc.

^aThe follicular and interfollicular changes in hyaline-vascular unicentric Castleman disease are usually better developed and more characteristic than in the other forms of Castleman disease. ^bHyaline-vascular follicles are regressed follicles with hyalinization and lymphoid depletion, a concentric onion-skin appearance to the rings of the mantle zone cells, and penetrating vessels (lollipop). ^cSome patients with Castleman disease may also have some of these processes in addition to Castleman disease; careful clinical evaluation is needed. ^dHIV-positive patients can have hyaline-vascular unicentric Castleman disease.



MC multicentriques associées au KSHV/HHV8

- Gros ganglions dans au moins deux aires ganglionnaires
- Ganglion présentant un aspect histologique de type MCM avec présence de plasmoblastes HHV8+ et et monotypiques IgM lambda.
- Critères biologiques et cliniques liée à HHV-8

*Cliquer pour voir
la table complète*



Critères diagnostiques et caractéristiques utiles pour la MCM KSHV/HHV8 selon la WHO-5¹

KSHV/HHV8-MCD ^f	
Major criteria (all three required)	
Enlarged lymph nodes	Enlarged lymph nodes in at least two lymph node stations Including:
Morphological features consistent with Castleman disease spectrum	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2–3 regressed follicles AND/OR <ul style="list-style-type: none"> Grade 2–3 plasmacytosis; plasmablasts
KSHV/HHV8 LANA IHC	Positive plasmablasts
Minor criteria	
Need fever and CRP > 2 mg/dL and at least three laboratory/clinical criteria that are not related to other HIV infection complications ^g	
Laboratory criteria	Hyponatraemia Hypoalbuminaemia Thrombocytopenia Anaemia (including autoimmune haemolytic anaemia)
Clinical criteria	Headache Oedema Rash Myalgia Fluid accumulation (oedema, effusions)
Additional supportive histopathological features (not required)	
Plasmablasts express monotypic lambda light chain Very prominent vascularity may be seen (hypervascular > hyaline-vascular) Kaposi sarcoma is often also present	
Other supportive features (not required)	
Elevated KSHV/HHV8 viral load Positive DAT Elevated levels of vIL-6, IL-6, IL-10 Haemophagocytic lymphohistiocytosis Other KSHV/HHV8-associated disease(s)	
Exclusion criteria^c	
Infection	EBV, COVID-19, tuberculosis, etc.
Autoimmune, inflammatory, or immunodeficiency disorders	SLE, rheumatoid arthritis, etc.
Malignancy	KSHV/HHV8-negative non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, plasma cell myeloma / plasmacytoma, metastatic cancer, etc.

^cSome patients with Castleman disease may also have some of these processes in addition to Castleman disease; careful clinical evaluation is needed. ^fPatients with KSHV/HHV8+ multicentric Castleman disease should be carefully evaluated for other KSHV/HHV8-associated diseases (Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma / extracavitary primary effusion lymphoma, etc.). ^gConditions combined from [{10.1182/blood-2010-11-317610}](#) and [{10.1200/JCO.2007.10.6732}](#).

1. Chadburn A, Bower M, Cesarman E, Elenitoba-Johnson KSJ, Fajgenbaum DC, Iwaki N, Medeiros LJ, Meignin V, Naktuman Y, van Rhee, Haematolymphoid Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 11, p325-327



Critères diagnostiques et caractéristiques utiles pour la MCM idiopatique selon la WHO-5¹

MCMi-NOS	MCMi-TAFRO
<ul style="list-style-type: none">• Gros ganglions dans au moins deux aires ganglionnaires.• Ganglion présentant un aspect histologique de type MCM avec infiltrat plasmocytaire inter-folliculaire marqué et follicules atrophiques moindre par rapport MCMi-TAFRO.• Moelle riche avec hyperplasie mégacaryocytaire et plasmocytose.• Critères biologiques et cliniques incluant anomalies de la fonction rénale, anémie, thrombocytose et hypergammaglobulinémie, ...• Exclusion des diagnostics différentiels.	<ul style="list-style-type: none">• Gros ganglions dans au moins deux aires ganglionnaires.• Ganglion présentant un aspect histologique de type MCM avec follicules atrophiques et infiltrat plasmocytaire moindre par rapport MCMi-NOS offrant de ce fait plus fréquemment une histologie de type hyper-vasculaire.• Moelle riche avec hyperplasie mégacaryocytaire comprenant la formation d'amas et de fibrose réticulinique.• Critères biologiques et cliniques incluant anasarque, organomégalie, fièvre et thrombocytopénie.• Exclusion des diagnostics différentiels.

Cliquer pour voir la table complète



Critères diagnostiques et caractéristiques utiles pour la MCM idiopatique selon la WHO-5¹

	iMCD-NOS	iMCD-TAFRO
Major criteria (all three required)		
Enlarged lymph nodes	Enlarged lymph nodes in at least two lymph node stations	Enlarged lymph nodes in at least two lymph node stations
Morphological features consistent with Castleman disease spectrum	Including: Grade 2–3 regressed follicles OR grade 2–3 plasmacytosis	Including: Grade 2–3 regressed follicles OR grade 2–3 plasmacytosis
KSHV/HHV8 LANA IHC	Negative	Negative
Major criteria for further subclassification of iMCD-TAFRO (all five required):		
	Does not demonstrate all five required features of iMCD-TAFRO	Anasarca (includes pleural effusions, ascites, subcutaneous oedema) Thrombocytopenia ($< 10 \times 10^4/\mu\text{L}$) Systemic inflammation: Fever $> 37.5^\circ\text{C}$ AND/OR CRP ≥ 2 mg/dL Organomegaly (CT): Small-volume lymphadenopathy (often < 10 mm in greatest diameter) in more than two lymph node stations AND/OR hepatomegaly AND/OR splenomegaly At least one of the following: Bone marrow with reticulin fibrosis and/or megakaryocytic hyperplasia without another cause OR renal insufficiency (pretreatment; eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² ; creatinine > 1.3 mg/dL in male patients, > 1.1 mg/dL in female patients) or renal failure (dialysis)
Minor criteria		
Laboratory criteria	Need at least two of the criteria below, with at least one laboratory criterion Anaemia (< 12.5 g/dL in male patients, < 11.5 g/dL in female patients) Thrombocytopenia (platelet count $< 15 \times 10^4/\mu\text{L}$) or thrombocytosis (platelet count $> 40 \times 10^4/\mu\text{L}$) CRP > 1 mg/dL Renal dysfunction or proteinuria Polyclonal hypergammaglobulinaemia	If the above major criteria are met, then the criteria for iMCD-TAFRO are fulfilled
Clinical criteria	Constitutional symptoms Large spleen and/or liver Fluid accumulation (oedema, effusions, anasarca) Eruptive cherry haemangiomas or violaceous papules Lymphocytic interstitial pneumonitis	If the above major criteria are met, then the criteria for iMCD-TAFRO are fulfilled
Additional supportive histopathological features (not required)		
	Grade 2–3 vascularity often present (hypervascular $>$ hyaline-vascular) Lymph nodes borderline enlarged (often ≤ 10 mm)	Grade 2–3 hyperplastic germinal centres often present (mixed/plasmacytic histopathological features) At least one lymph node measuring > 10 mm on the short axis
Other supportive features (not required)		
	Elevated levels of IL-6, sIL-2R, VEGF, and/or B2M Elevated alkaline phosphatase without elevation in bilirubin or transaminases	Elevated levels of IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, and/or B2M Reticulin marrow fibrosis Typically associated with thrombocytosis and hypergammaglobulinaemia Disorders associated with iMCD ^c
Exclusion criteria^c		
Infection	EBV, COVID-19, HIV, KSHV/HHV8, tuberculosis, etc.	EBV, COVID-19, HIV, KSHV/HHV8, tuberculosis, etc.
Autoimmune, inflammatory, or immunodeficiency disorders	SLE, rheumatoid arthritis, adult-onset Still disease, juvenile idiopathic arthritis, Sjögren syndrome, ALPS, haemophagocytic lymphohistiocytosis, IgG4-related disease, etc.	SLE, rheumatoid arthritis, adult-onset Still disease, juvenile idiopathic arthritis, Sjögren syndrome, ALPS, IgG4-related disease, etc.
Malignancy	Non-Hodgkin lymphoma, plasma cell myeloma / plasmacytoma, metastatic cancer, POEMS syndrome, etc.	Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, plasma cell myeloma / plasmacytoma, follicular dendritic cell sarcoma, POEMS syndrome, etc.

^cSome patients with Castleman disease may also have some of these processes in addition to Castleman disease; careful clinical evaluation is needed. ^eSee [10.1182/blood-2016-10-746933](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933) }.

1. Chadburn A, Bower M, Cesarman E, Elenitoba-Johnson KSJ, Fajgenbaum DC, Iwaki N, Medeiros LJ, Meignin V, Naktuman Y, van Rhee, Haematolymphoid Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 11, p322-324



Centre de Référence

 Hôpital St-Louis, Paris

Dr Véronique Meignin
Laboratoire de Pathologie

Pr Eric Oksenhendler
Immunologie Clinique

Centres de Compétences

 Hôpital du Haut Lévêque,
CHU de Bordeaux

Dr Marie Parrens
Département de Pathologie

Pr Jean-François Viillard
Médecine Interne

 CHRU de Lille

Dr Romain Dubois
Institut de Pathologie

Dr Louis Terriou
Médecine Interne Immunologie Clinique

 Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Pr Luc Xerri
Département de bio-pathologie

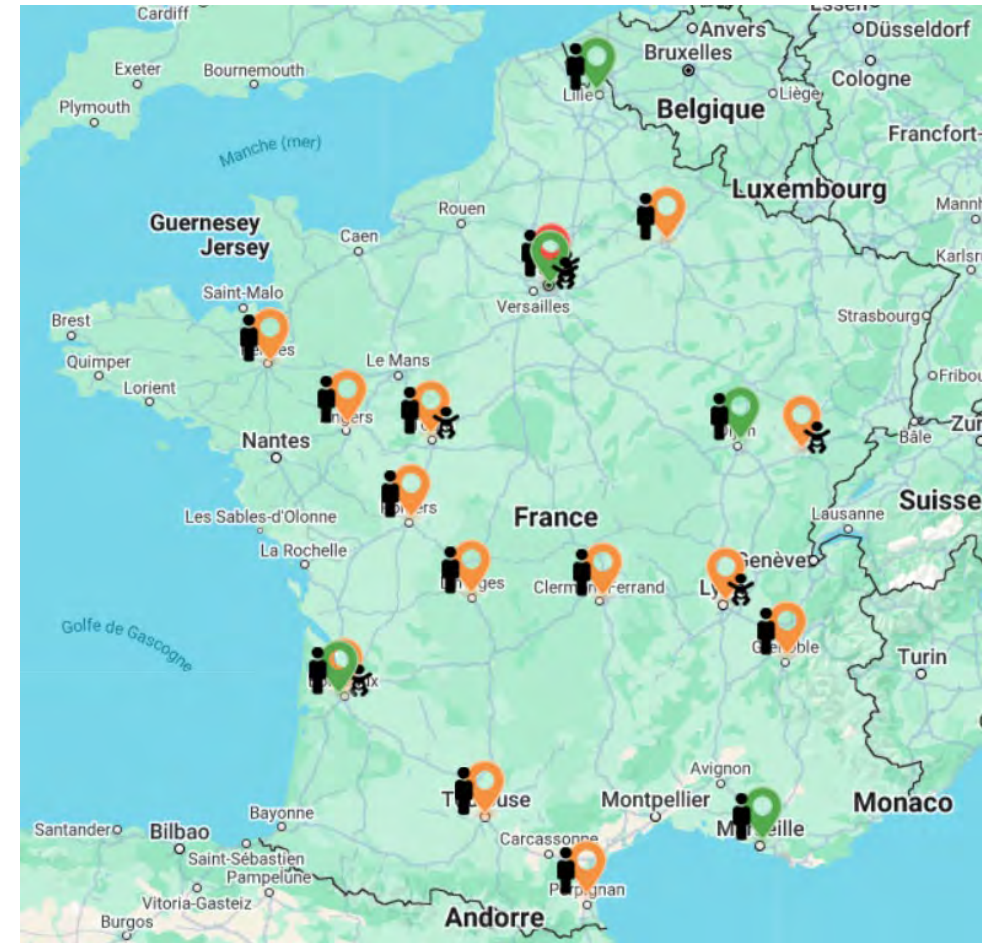
 Hôpital de la Timone, CHU Marseille


Dr Lionel Galicier
Médecine Interne

 Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon

Pr Laurent Martin
Département de Pathologie

Pr Bernard Bonnotte
Médecine Interne Immunologie Clinique



 Centre de Référence coordonnateur /constitutif

 Centre de Compétence

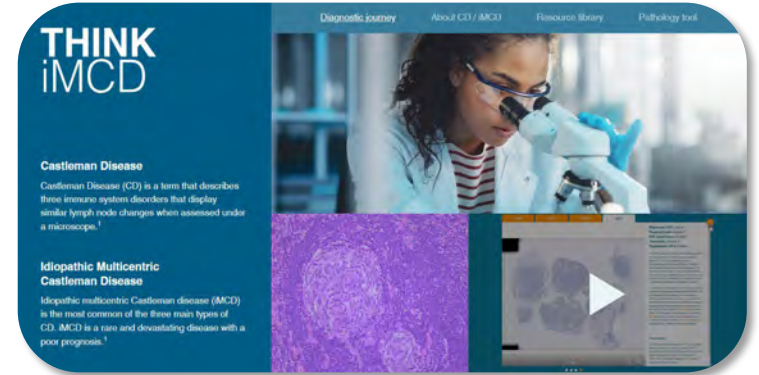
 Centre associé

Spécialité : Adultes  Enfants 

Pour aller plus loin...



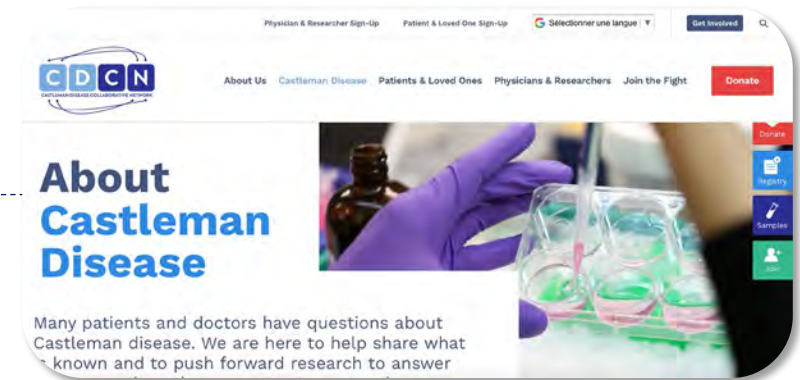
<https://castleman.fr/>



<https://www.thinkimcd.com/>



<https://marih.fr/pathologies/maladie-de-castleman/>



www.cdcn.org/





Cas Clinique N°1

Dr Véronique MEIGNIN, Laboratoire de Pathologie, Hôpital Saint Louis, PARIS



Présentation clinique



Mr O, 68 ans

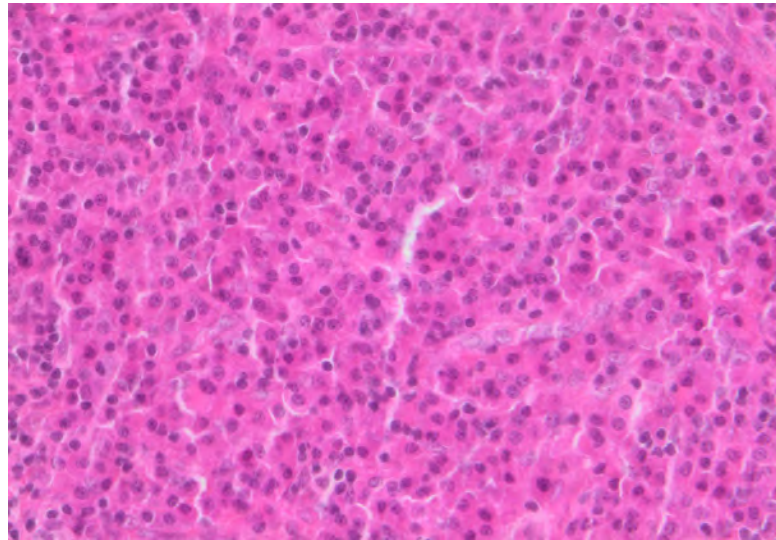
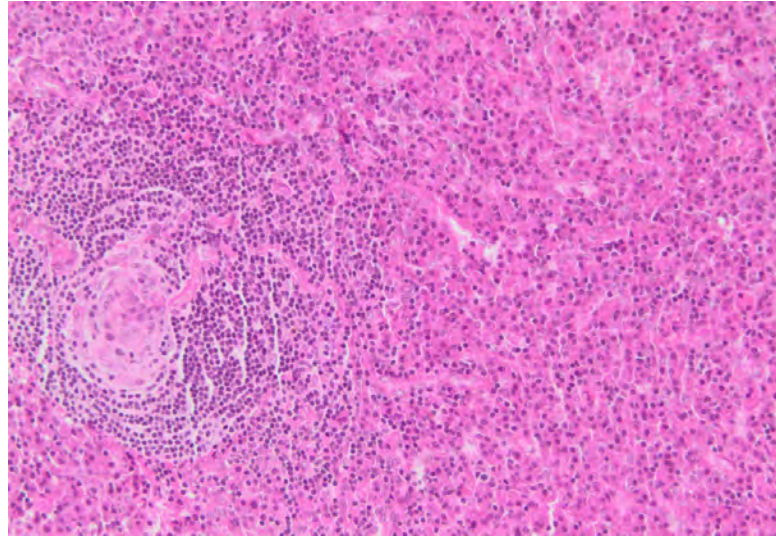
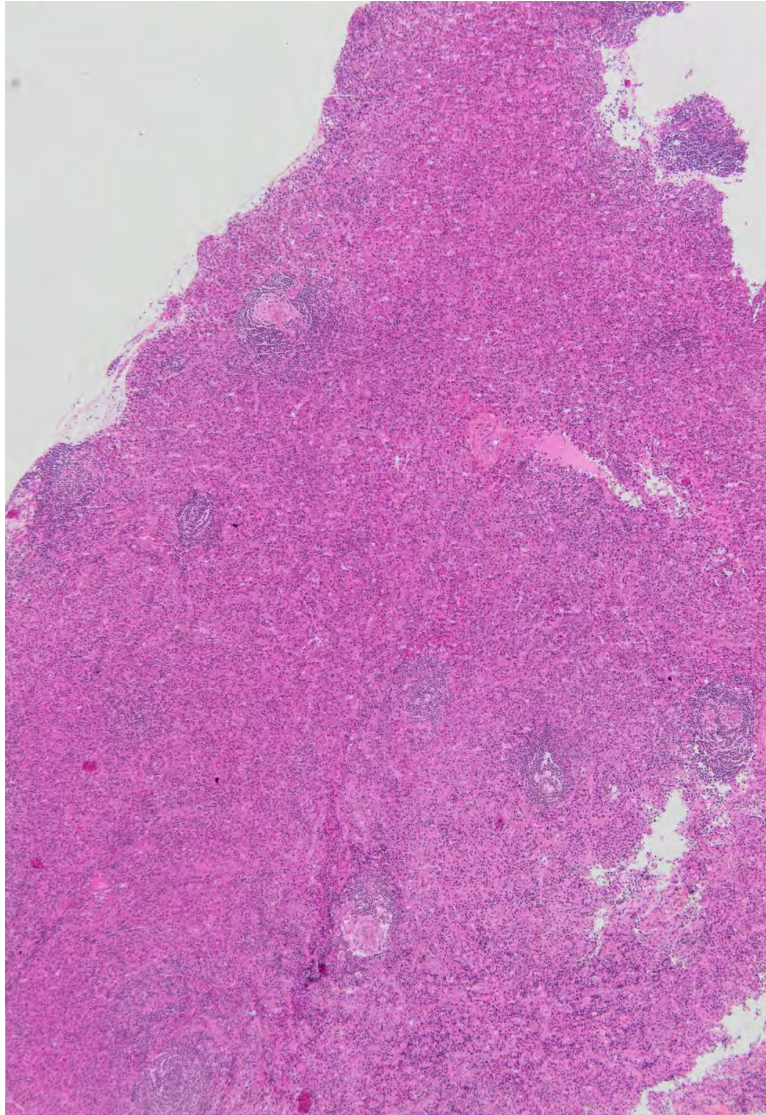
- Antécédents
 - Aucun

- Histoire de la maladie

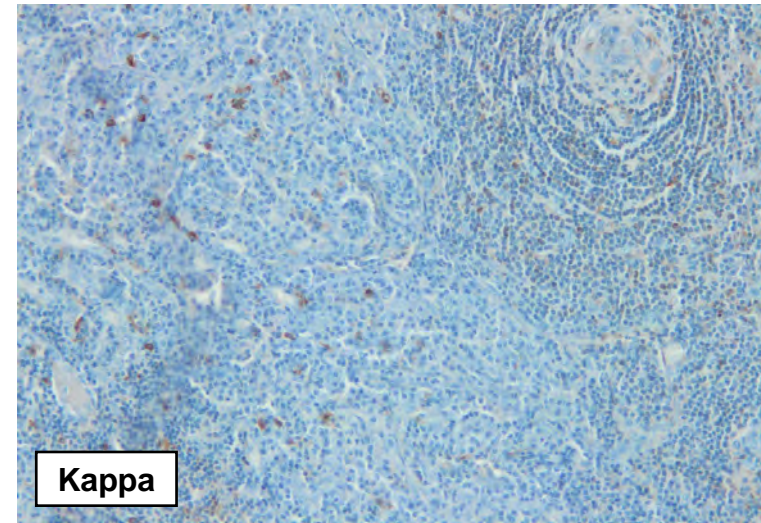
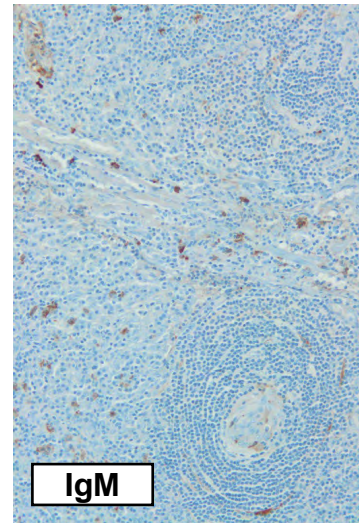
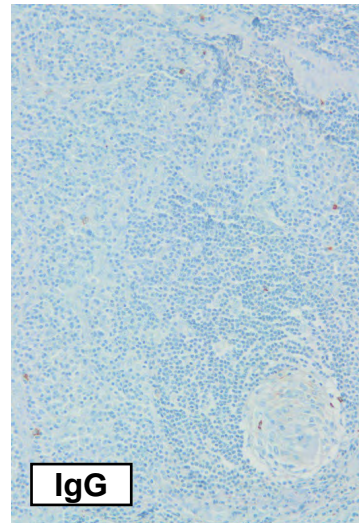
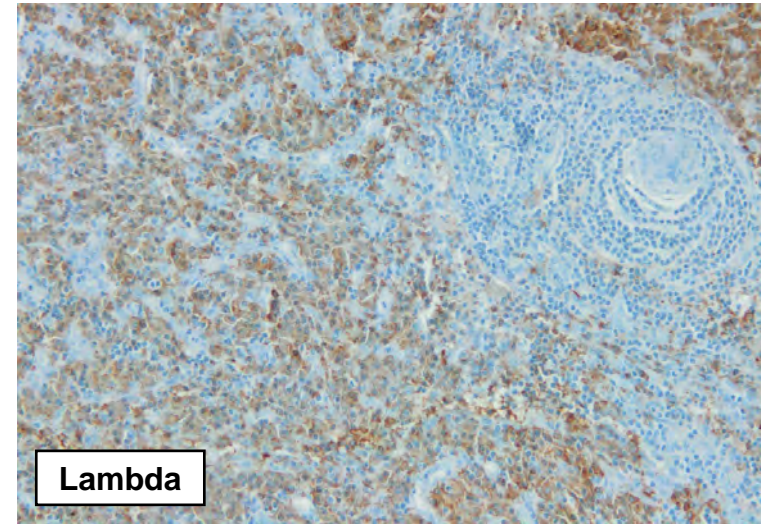
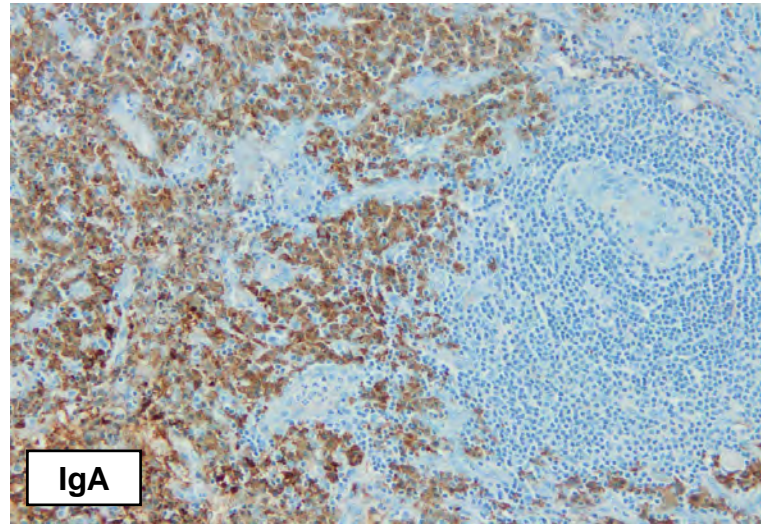
En 2011 :

- Altération de l'état général.
- Thrombose veineuse profonde.
- Découverte sur le scanner d'une lésion péripancréatique de 3 cm de grand axe et d'adénopathies du hile hépatique.

Exérèse de la lésion péripancréatique



Exérèse de la lésion péripancréatique





Autres techniques complémentaires



- Absence de dépôt amyloïde sur la coloration de Rouge Congo.
- IHC anti-CD56 et anti-cycline D1 négatives.
- IHC anti-HHV8 négative.
- Hybridation in situ EBER négative.

Quel est votre diagnostic ?



- Maladie de Castleman ?
- Prolifération tumorale plasmocytaire ?
- Les deux associés ?

Bilan complémentaire



- **Sur le plan clinique :**

- Polyneuropathie de type démyélinisante.
- Anomalies endocriniennes (hyperprolactinémie, hypogonadisme).
- Thrombophlébites (depuis 2003).
- Volumineuses taches rubis (hémangiomes gloméruloïdes).
- Pas de lésion osseuse.
- Pas d'HSMG.

- **Sur le plan biologique :**

- Sérologie VIH et PCR HHV8 négatives.
- NFS normale.
- CRP normale.
- Pic monoclonal IgA lambda à 3 g/l.
- Pas d'hypergammaglobulinémie.
- Myélogramme : moins de 5 % de plasmocytes sans atypie.
- Augmentation du taux sérique de VEGF (1937 pg/ml).

Quel est votre diagnostic ?



- Syndrome de POEMS (prolifération plasmocytaire monotypique IgA lambda) avec lésions de type maladie de Castleman ?
- Maladie de Castleman avec signes de POEMS ?

Syndrome de POEMS



- **Définition :**
Syndrome paranéoplasique secondaire à une prolifération tumorale plasmocytaire.
 - **Acronyme :**
P (polyradiculoneuropathy), **O** (organomegaly), **E** (endocrinopathy),
M (monoclonal plasma cell disorder), **S** (skin changes).
- **Mais :**
 - Tous les critères de l'acronyme ne sont pas obligatoires.
 - Il existe d'autres critères importants qui ne sont pas dans l'acronyme.

Critères diagnostiques du syndrome de POEMS



- **Critères majeurs obligatoires**
 - Polyneuropathie (typiquement démyélinisante).
 - Prolifération plasmocytaire monoclonale (presque toujours lambda).
- **Autres critères majeurs (un seul obligatoire) :**
 - Maladie de Castleman^a.
 - Lésions osseuses sclérotiques.
 - Augmentation du VEGF
- **Critères mineurs :**
 - Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou lymphadénopathie).
 - Surcharge volumique extravasculaire (œdème, épanchement pleural ou ascite).
 - Endocrinopathie (surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire, gonadique, parathyroïdienne, pancréatique).
 - Modifications cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiome glomérulaire, acrocyanose, bouffées vasomotrices, ongles blancs).
 - Œdème papillaire.
 - Thrombocytose / polyglobulie.

Deux premiers critères majeurs obligatoires, un des trois autres critères majeurs et un des 6 critères mineurs.

Critères diagnostiques du syndrome de POEMS



- **Critères majeurs obligatoires**
 - **Polyneuropathie (typiquement démyélinisante).**
 - **Prolifération plasmocytaire monoclonale (presque toujours lambda).**
- **Autres critères majeurs (un seul obligatoire) :**
 - **Maladie de Castleman^a.**
 - Lésions osseuses sclérotiques.
 - **Augmentation du VEGF**
- **Critères mineurs :**
 - **Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou lymphadénopathie)**
 - Surcharge volumique extravasculaire (œdème, épanchement pleural ou ascite)
 - **Endocrinopathie (surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire, gonadique, parathyroïdienne, pancréatique)**
 - **Modifications cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiome glomérulaire, acrocyanose, bouffées vasomotrices, ongles blancs)**
 - Œdème papillaire
 - Thrombocytose / polyglobulie

Deux premiers critères majeurs obligatoires, un des trois autres critères majeurs et un des 6 critères mineurs.



Syndrome de POEMS
Lésions de type maladie de Castleman
Prolifération plasmocytaire monotypique IgA lambda

Lésions de type maladie de Castleman dans le syndrome de POEMS



- Présentes dans 11 à 60 % des POEMS selon les études.
- Sous-type histologique : hyalin vasculaire+++ (84 % dans l'étude de Li et al).
- Très rarement être associées dans un même ganglion à la prolifération plasmocytaire monoclonale.

Dispenzieri, Am J Hematol 2019

Li, Ann Hematol 2011

Soubrier MJ, Am J Medecine 1994

Critères diagnostiques du syndrome de POEMS



- **Critères majeurs obligatoires**

- Polyneuropathie (typiquement démyélinisante).
- Prolifération plasmocytaire monoclonale (presque toujours lambda).

- **Autres critères majeurs (un seul obligatoire) :**

- Maladie de Castleman^a
- Lésions osseuses sclérotiques.
- Augmentation du VEGF

- **Critères mineurs :**

- Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou lymphadénopathie)
- Surcharge volumique extravasculaire (œdème, épanchement pleural ou ascite)
- Endocrinopathie (surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire, gonadique, parathyroïdienne, pancréatique)
- Modifications cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiome glomérulaire, acrocyanose, bouffées vasomotrices, ongles blancs)
- Œdème papillaire
- Thrombocytose / polyglobulie

Deux premiers critères majeurs obligatoires, un des trois autres critères majeurs et un des 6 critères mineurs.

Critères diagnostiques du syndrome de POEMS



^a : Il existe un variant “maladie de Castleman” du syndrome de POEMS qui survient sans mise en évidence d’une prolifération tumorale plasmocytaire. Cette entité doit être considérée séparément.



Maladie de Castleman avec signes de POEMS : (« CD variant of POEMS syndrome »)



- **Signes de POEMS d'intensité variée.**
- **Par rapport au POEMS avec lésions de type maladie de Castleman :**
 - Pas de prolifération tumorale plasmocytaire monoclonale.
 - Présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale.
 - Signes de neuropathie moins importants et plus souvent sensoriels.
 - MCD>UCD, Type plasmocytaire > type hyalin vasculaire.
 - Augmentation de l'IL6 plus importante que celle du VEGF.

Maladie de Castleman avec signes de POEMS : (« CD variant of POEMS syndrome »)



Signes de POEMS - Aspect histologique de maladie de Castleman



Pic monoclonal d'Ig/prolifération plasmocytaire monoclonale



Syndrome de POEMS
avec lésions de type
maladie de Castleman



Maladie de Castleman
avec signes de POEMS :
« *CD variant of
POEMS syndrome* »

Quid des cas de MC avec signes de POEMS mais avec un petit pic monoclonal d'Ig sans prolifération tumorale plasmocytaire mise en évidence ?



Take home message



- **Importance de différencier le syndrome de POEMS avec lésions de type maladie de Castleman et la maladie de Castleman avec signes de POEMS car la prise en charge thérapeutique est différente.**
- **Importance de la confrontation avec les données cliniques avec les données biologiques.**



Cas Clinique N°2

Dr Marie PARRENS, département de Pathologie, CHU de Bordeaux, BORDEAUX



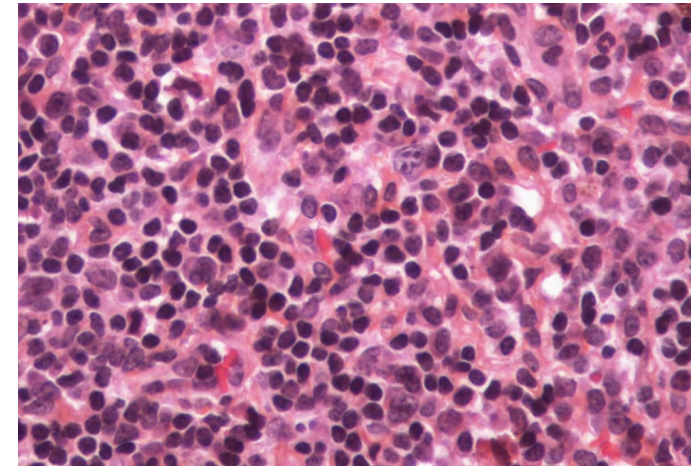
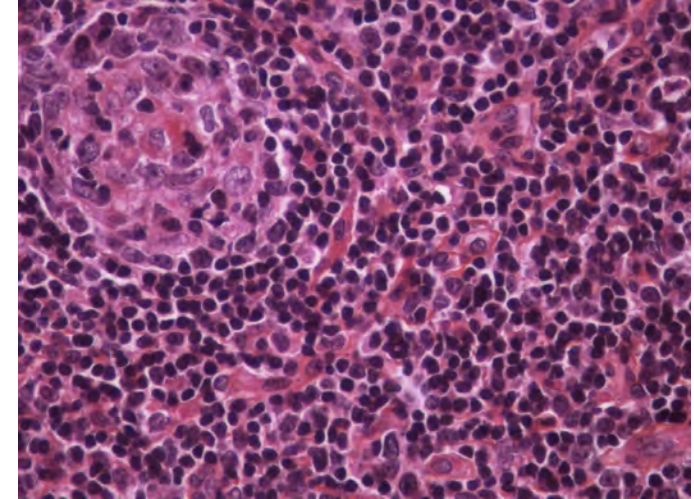
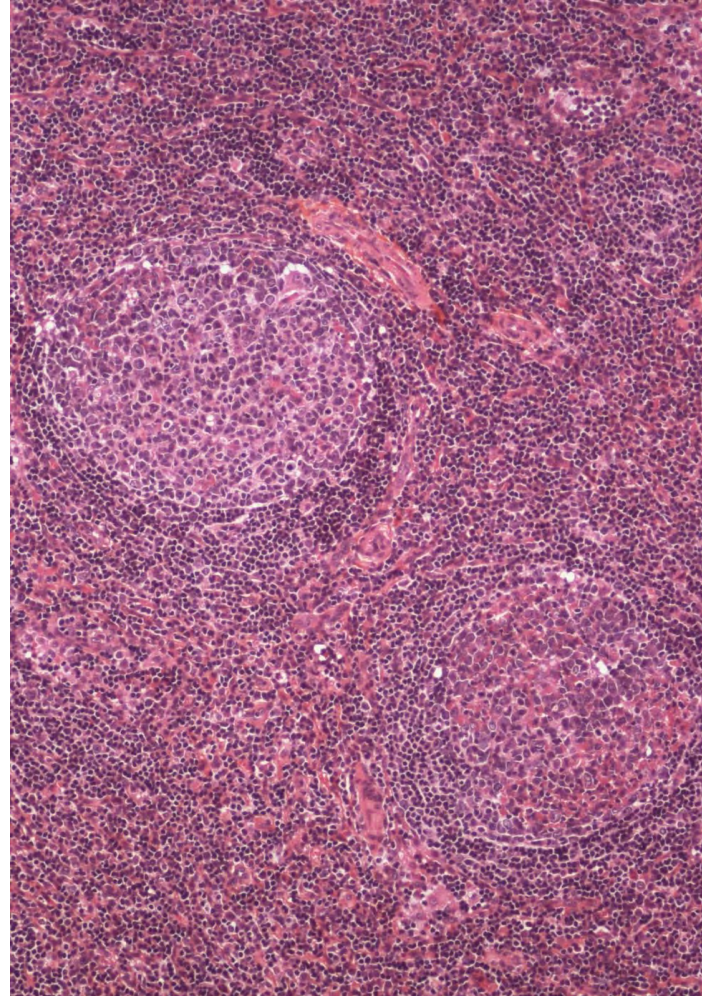
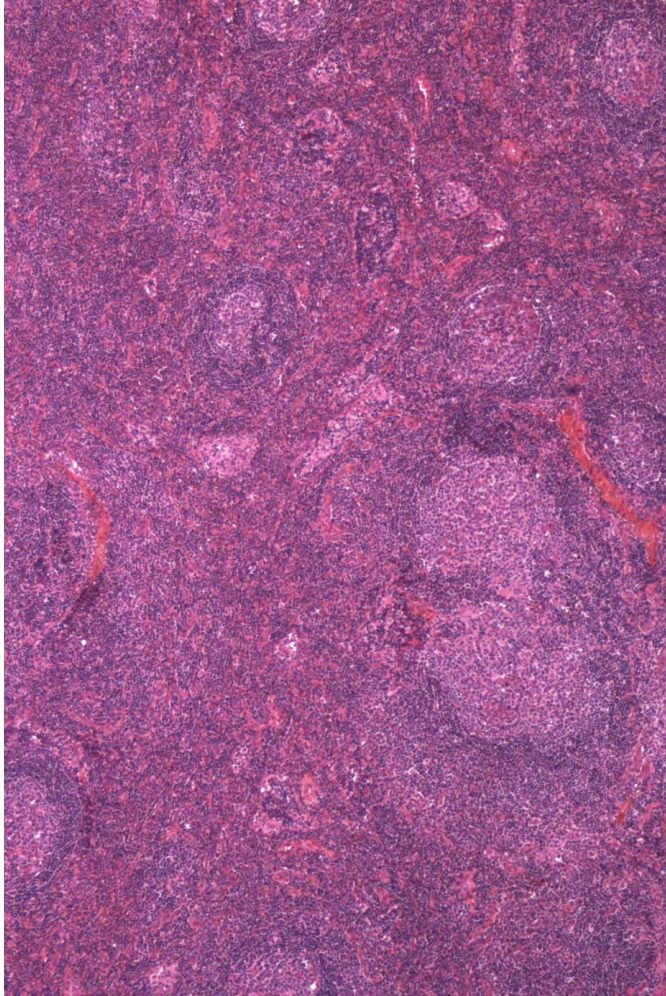
Présentation clinique



Femme de 37 ans

- Antécédents
 - première grossesse compliquée d'une thrombose veineuse.
- Histoire de la maladie
 - Manifestations cutanées et articulaires.
 - NFS normale, pas de trouble de la coagulation, pas d'anticorps (Ac) anti-phospholipides, pas de protéinurie.
 - Bilan immunologique en cours.
 - Hypocomplémentémie (C4).
 - Adénopathies cervicales hyperfixiantes : biopsie.

Hyperplasie folliculaire, quelques follicules régressifs, quelques plasmocytes...



Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?



1. Hyperplasie folliculaire réactionnelle non spécifique
2. Maladie de Castleman plasmocytaire
3. Maladie de Castleman hyaline-vasculaire (angio-folliculaire)
4. Hyperplasie folliculaire compatible avec maladie auto-immune
5. Lymphome de la zone marginale

Que faire ? Choisir 3 à 5 items

Rien le CR

IHC :

- CD20, CD5, Ki67
- CD138, kappa et lambda
- HHV8
- EBERs
- CD30
- Cycline D1
- BCl2, CD10, BCL6
- CD21 et /ou CD23
- IgG4/IgG

Clonalité :

- OUI/NON
- Pas tout de suite

Demander le bilan immunologique :

- OUI/NON
- Pas tout de suite

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?



1. **Hyperplasie folliculaire réactionnelle non spécifique**
2. **Maladie de Castleman plasmocytaire**
3. Maladie de Castleman hyaline-vasculaire (angio-folliculaire)
4. **Hyperplasie folliculaire compatible avec maladie auto-immune**
5. Lymphome de la zone marginale

Que faire ?

Rien le CR

IHC :

- CD20, CD5, Ki67
- CD138, kappa et lambda
- HHV8
- EBERs
- CD30
- Cycline D1
- BCl2, CD10, BCL6
- CD21 et /ou CD23
- IgG4/IgG

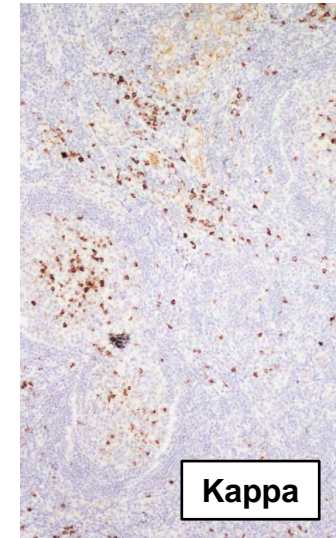
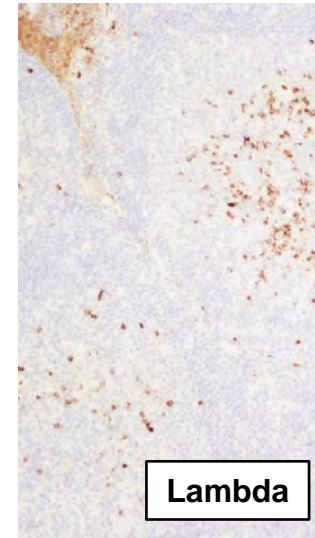
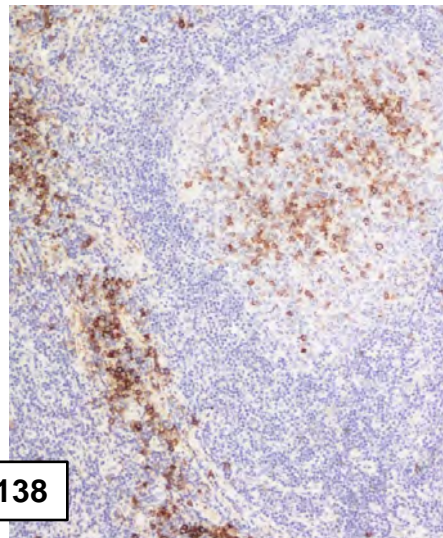
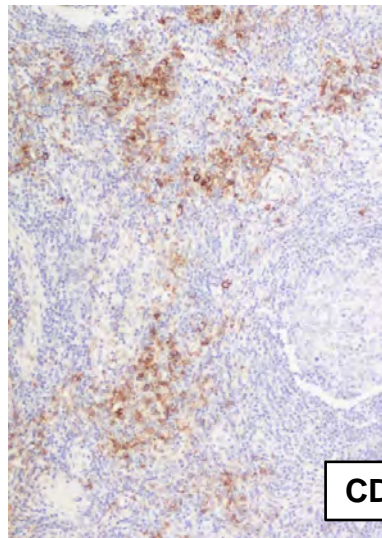
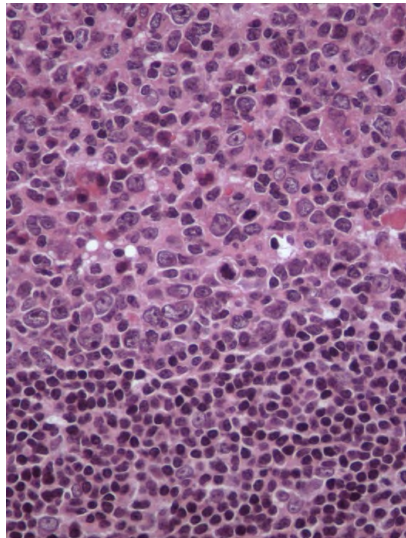
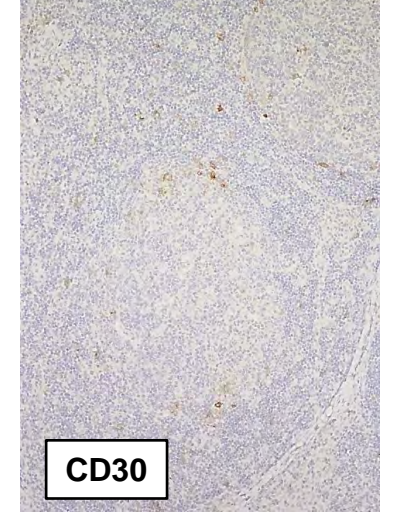
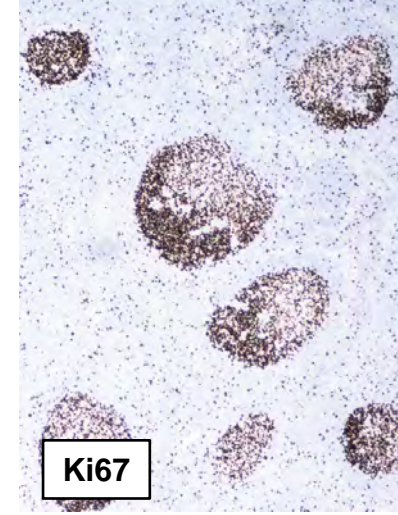
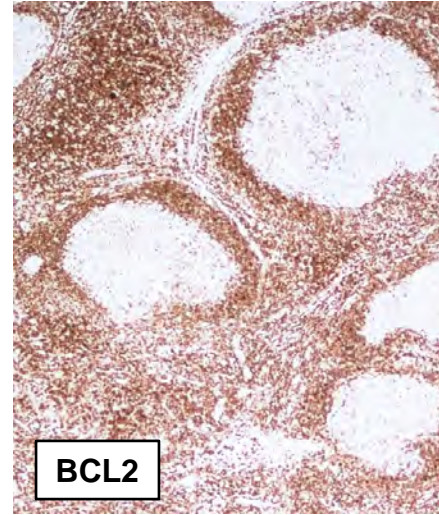
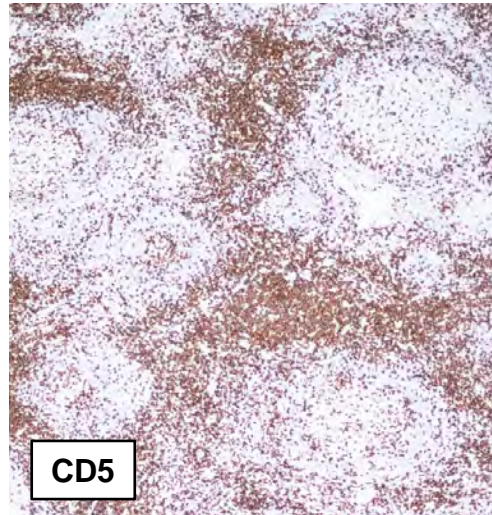
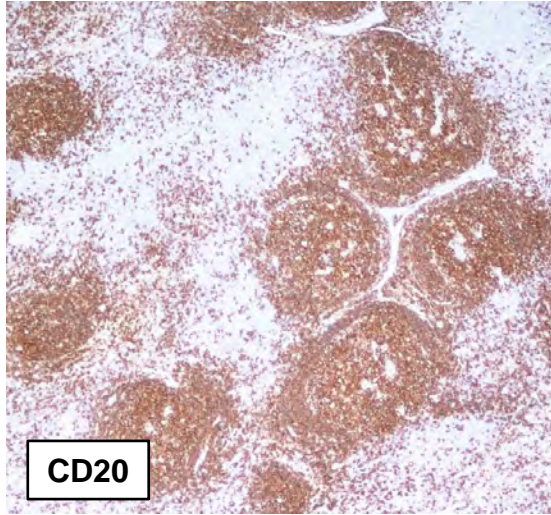
Clonalité :

- OUI/NON
- Pas tout de suite

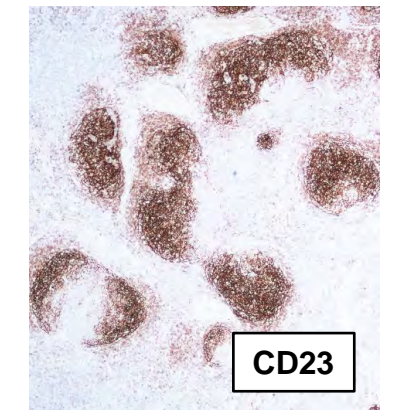
Demander le bilan immunologique :

- OUI/NON
- Pas tout de suite
- **Ac anti-noyaux 1/2000^{ème}, anti-SSA +**
- Ac anti-ADN 435 U (normale <30)

Apports des techniques complémentaires



HHV8 négatif
EBV EBERS négatif



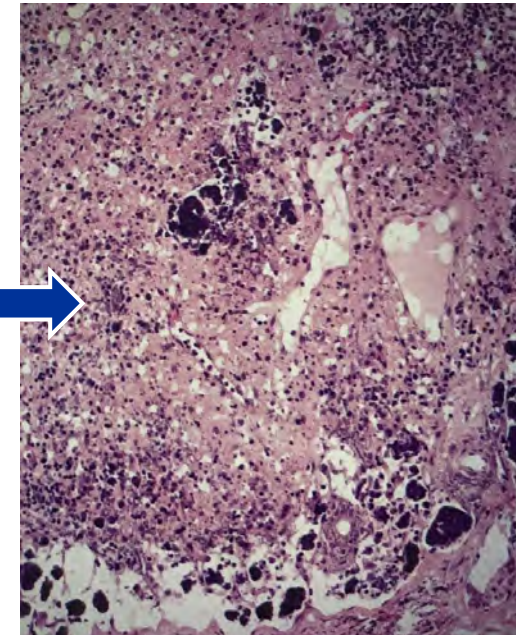
Quelles est votre hypothèse diagnostique ?



1. Hyperplasie folliculaire réactionnelle non spécifique
2. Maladie de Castleman plasmocytaire
3. Maladie de Castleman hyaline-vasculaire (angio-folliculaire)
4. **Hyperplasie folliculaire compatible avec maladie auto-immune (Lupus cf clinique et biologie)**
5. Lymphome de la zone marginale

Liste de points à vérifier : Lupus érythémateux disséminé

- Hyperplasie folliculaire : 😊
- Expansion inter-folliculaire lymphocytes et immunoblastes : 😊
- Plasmocytose des cordons et intra-folliculaires : 😊
- Nécrose de coagulation (de type Kikuchi), caryorhexie, histiocytes, PNN : 😞
- Corps hématoxyliques (rarement trouvés mais spécifiques) : 😞
- Confrontation aux données cliniques et biologiques
Femme 37 ans.
 - Antécédents
 - première grossesse compliquée d'une thrombose veineuse
 - Histoire de la maladie
 - Manifestations cutanées et articulaires
 - Ac Anti-noyaux au 1/2 000 ème, Ac anti-SSA et ac anti ADN positifs
 - Hypocomplémentémie (C4)



Hematopathology Elaine S Jaffe 2011

Critères de classification de l'ACR (American College of Rheumatology)



• Signes cliniques

- Eruption malaire en aile de papillon.
- Eruption de lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcération buccales.
- Polyarthrite non érosive.
- Pleurésie ou péricardite.
- Atteinte rénale (protéinurie, cylindres).
- Atteinte neurologique (convulsion, psychose).

• Signes biologiques

- Atteinte hématologique.
- (Anémie, leucopénie, thrombopénie).
- Présence d'anticorps anti nucléaires (ACAN).
- Désordre immunologique
 - Anti-DNA.
 - Anti-Sm.
 - Anti-phospholipides.

4/11

Démarche clinique et biologique

Diagnostiques différentiels – Maladie de Castleman plasmocytaire



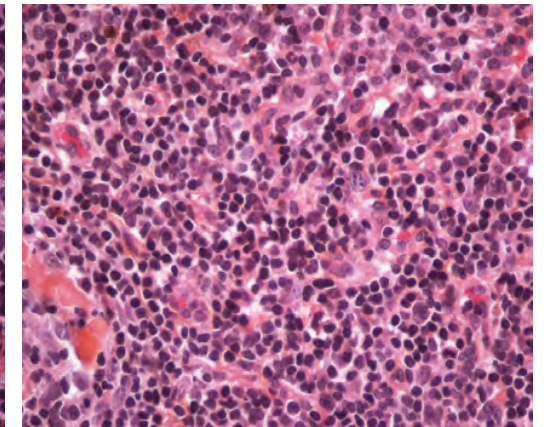
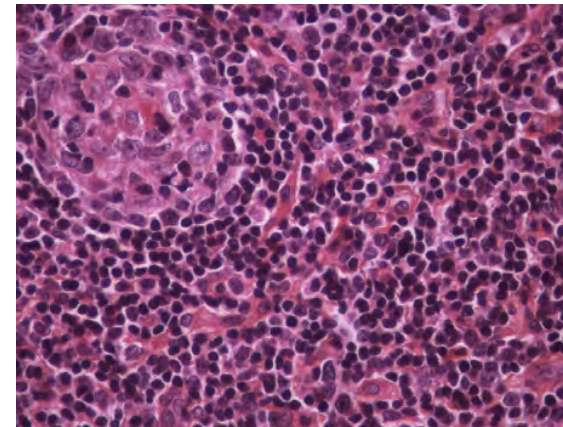
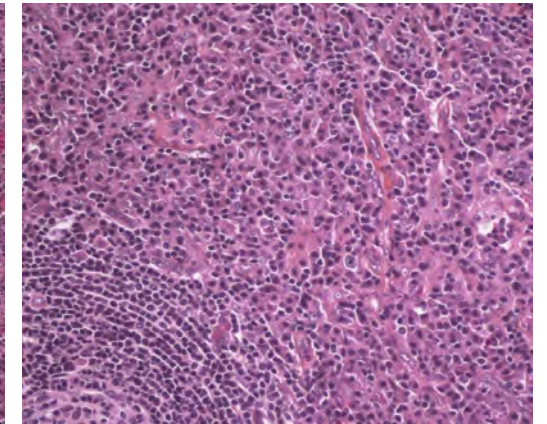
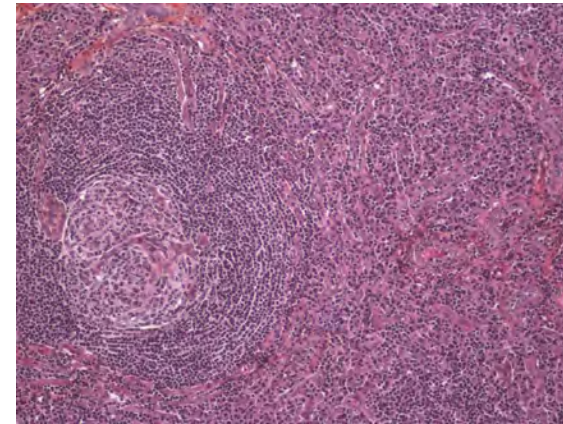
Clinique :

• MCMi

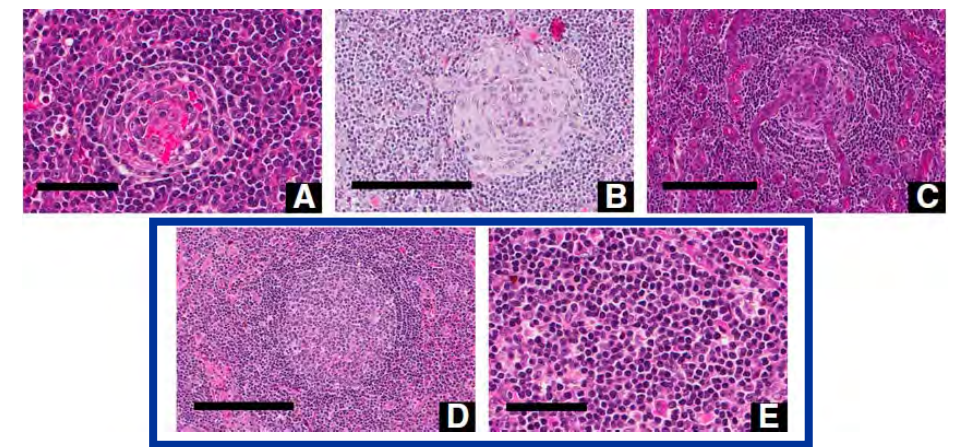
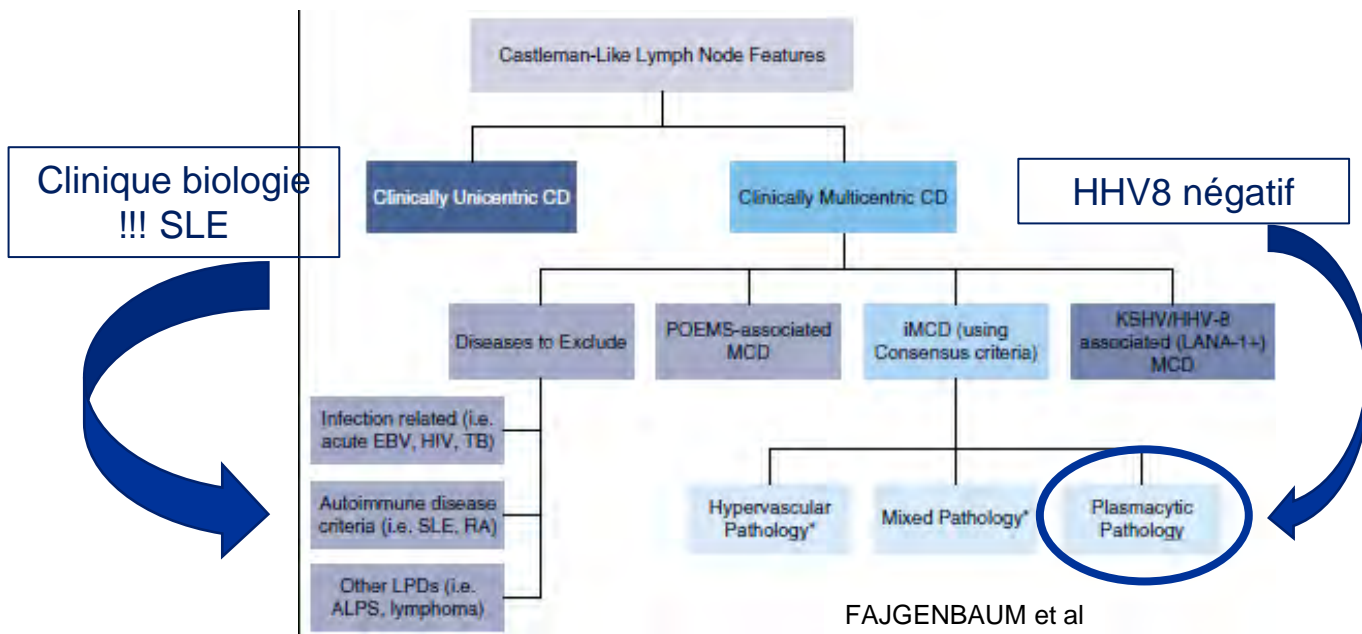
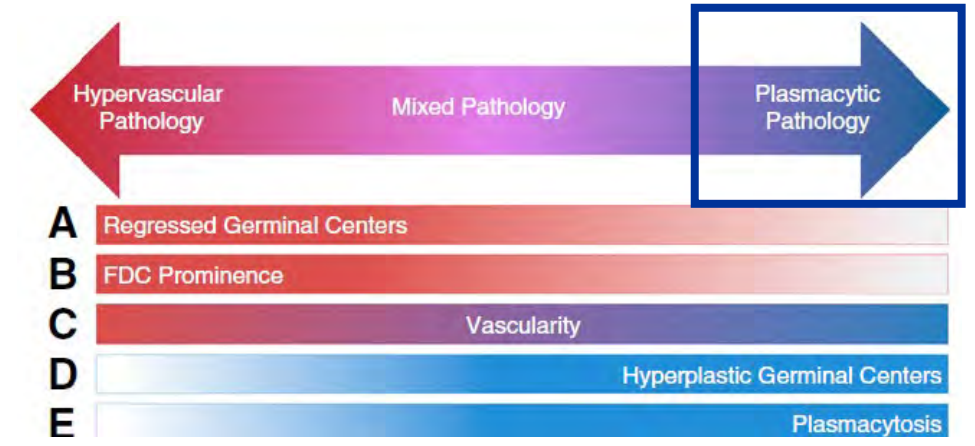
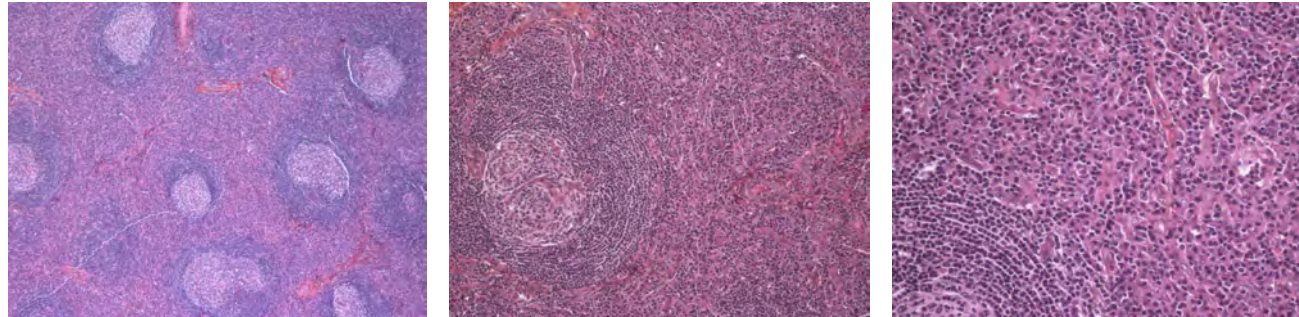
- Tout âge (2-80 ans).
- Fièvre, sueur, fatigue, cachexie (IL6).
- Splénomégalie, polyadénopathie.
- Cytopénie, hypo albuminémie.

• Lupus erythémateux disséminé

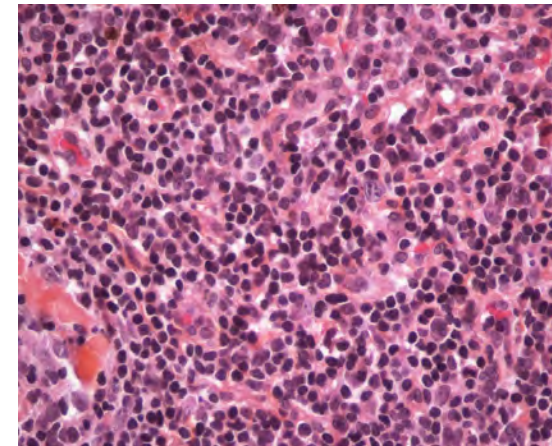
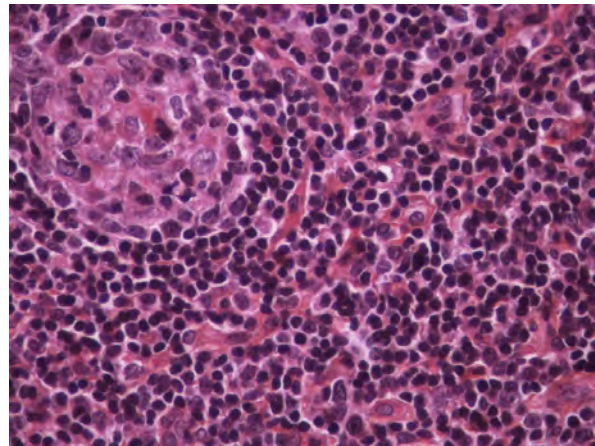
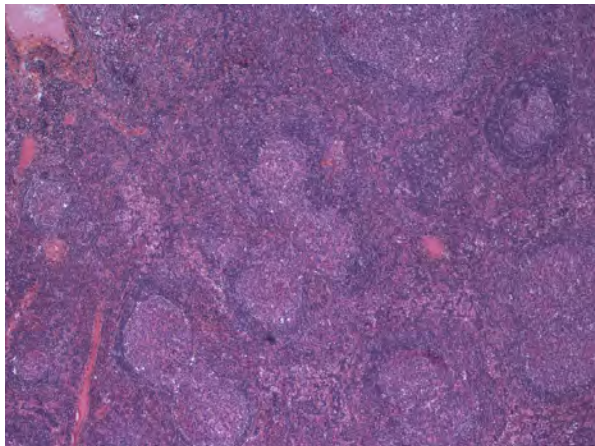
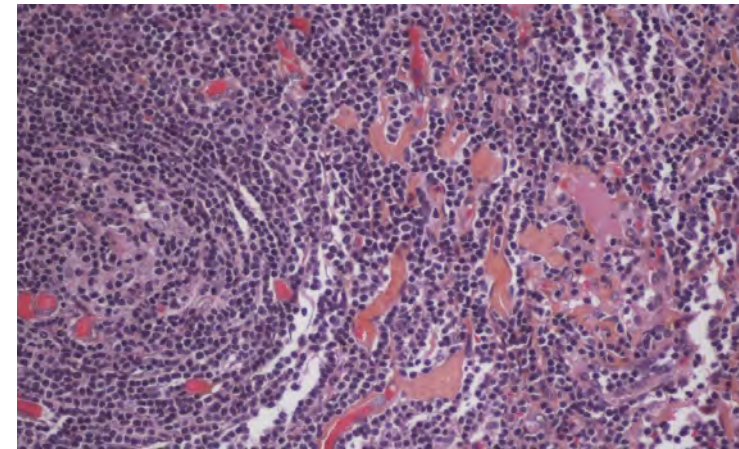
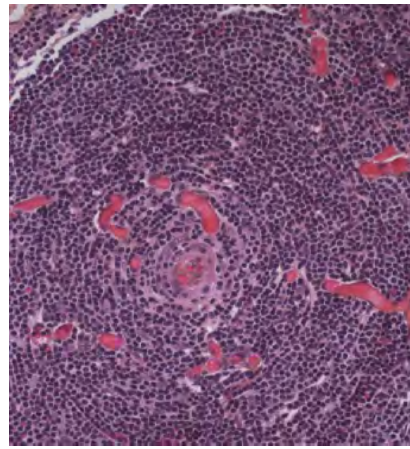
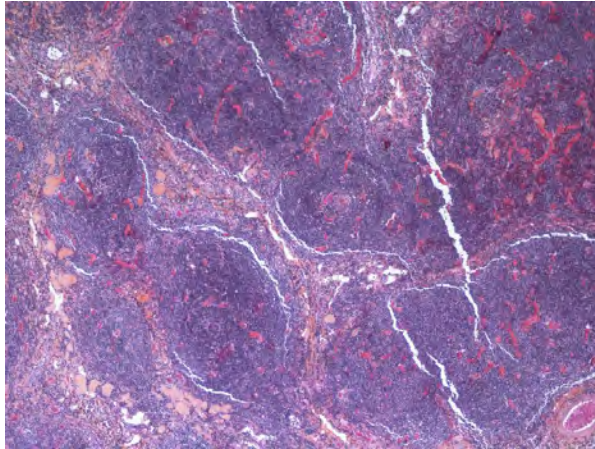
- Femme jeune.
- Atteintes cutanées, articulaires, néphrologiques, ...
- Signes biologiques caractéristiques :
 - ACAN.
 - Anti-DNA > 95 % des cas.
 - Anti-Sm spécifique, peu sensible (10 %).
 - Autres : antiphospholipides, anti SSA, SSB.



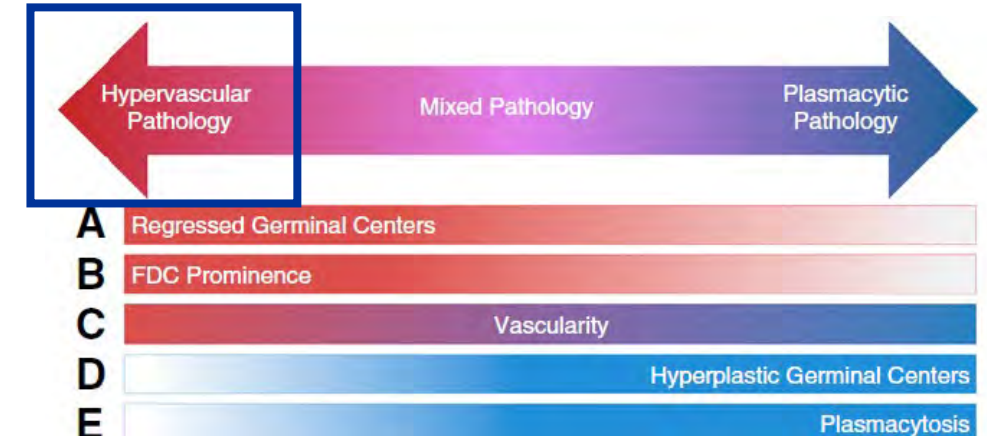
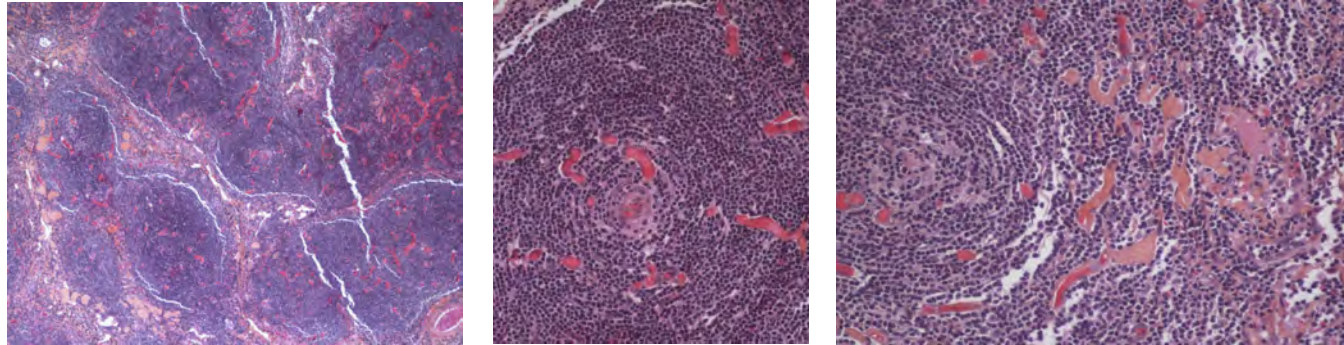
Diagnostics différentiels – Maladie de Castleman plasmocytaire



Diagnostics différentiels – Maladie de Castleman hyaline-vasculaire (hyperplasie angio-folliculaire)

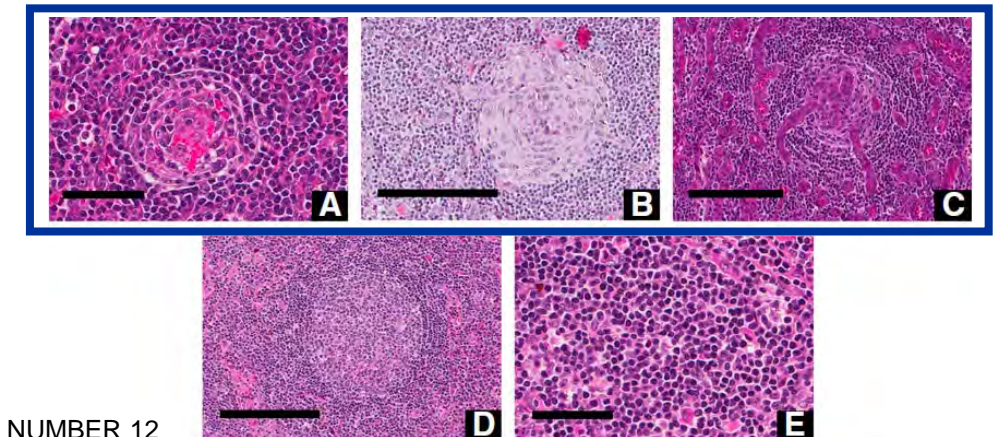


Diagnostiques différentiels – Maladie de Castleman hyaline-vasculaire (hyperplasie angio-folliculaire)



Clinique très différente !

- Adulte jeune (tout âge possible), H=F.
- Masse localisée (médiastin et cervicale +++).
- Asymptomatique (découverte fortuite) ou compression.
- Pas d'association avec l'HIV ni avec l'HHV8.
- Traitement comportant une résection chirurgicale.



FAJGENBAUM et al

BLOOD, 23 MARCH 2017 – VOLUME 129, NUMBER 12



Take home messages



- Toute maladie auto-immune peut présenter des signes histologiques et phénotypiques très proches d'une maladie de Castleman “de type plasmocytaire ou hyperplasie vasculaire ou mixte ”.
- Le diagnostic de maladie auto-immune de type Lupus est un diagnostic avant tout clinique, biologique et immunologique.
- Le diagnostic de la maladie de Castleman multicentrique idiopathique est un diagnostic d'exclusion : il faut éliminer les maladies auto-immunes mais aussi les infections virales (HIV, EBV, HHV8), la dysimmunité, le syndrome POEMs,...



Cas Clinique N°3

Dr Romain DUBOIS, Centre Biologie Pathologie, CHU de Lille, LILLE



Présentation clinique

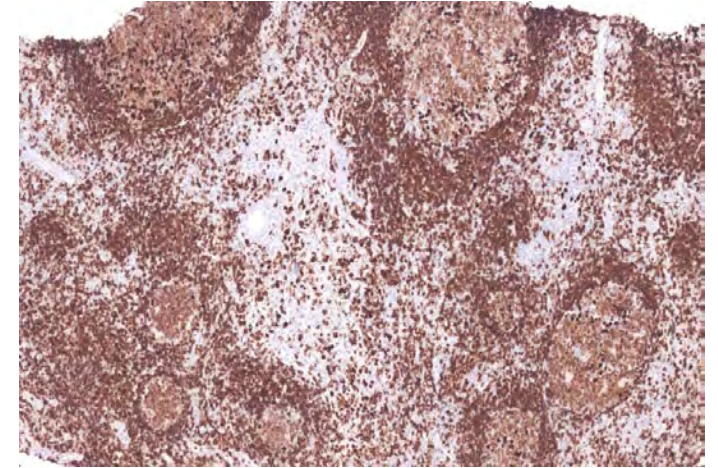
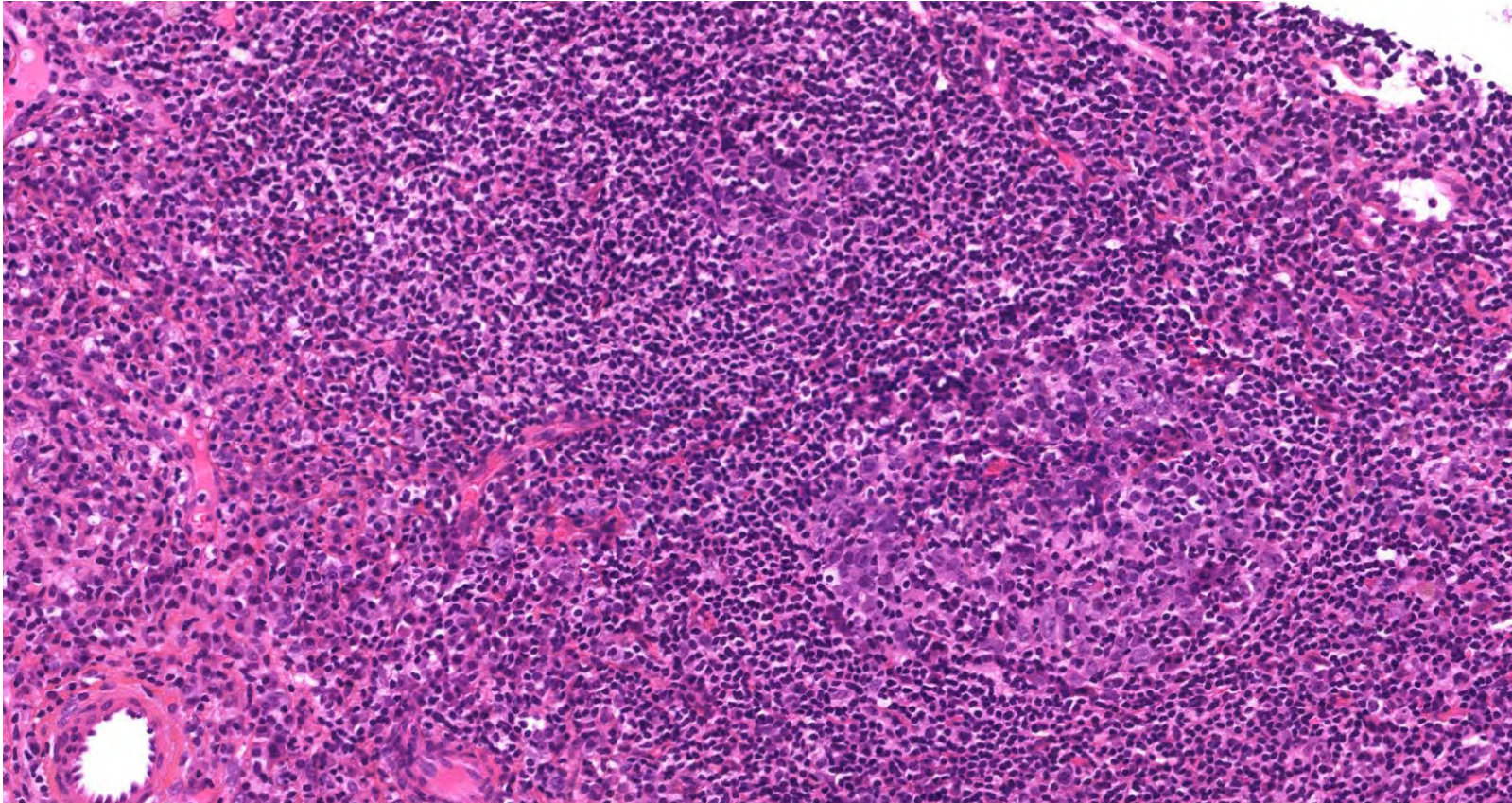


Homme de 75 ans

- Antécédents
 - Goutte/HTA.
- Histoire de la maladie.
 - Polyadénopathie évoluant depuis 1 an, tuméfaction prétragienne droite.
 - TDM : adénopathies multiples cervicales, médiastinales, axillaires.
 - TEP scanner : hypermétabolisme diffus, SUV max = 10,6 (axillaire).

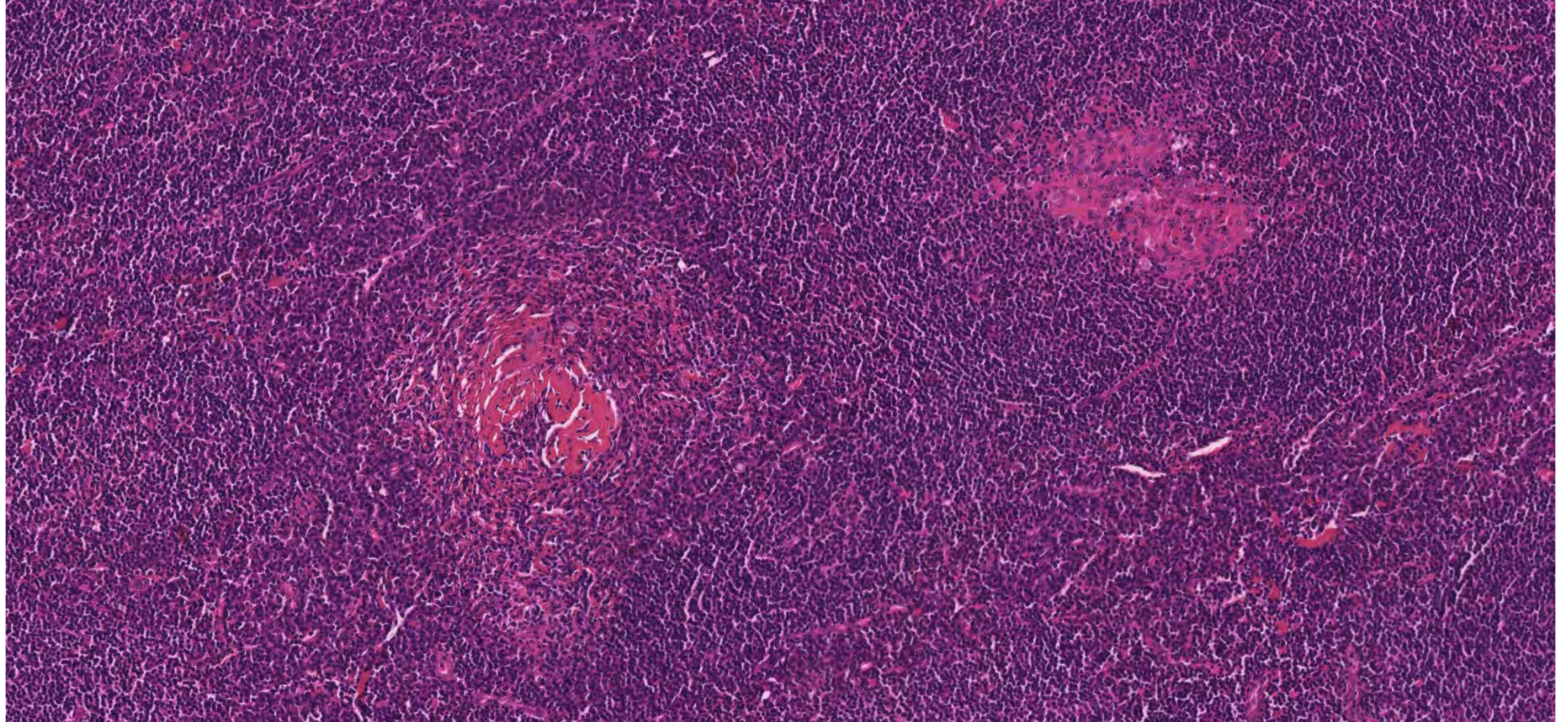
→ Indication **adénectomie parotidienne droite** : lymphome ?

Zones d'hyperplasie folliculaire

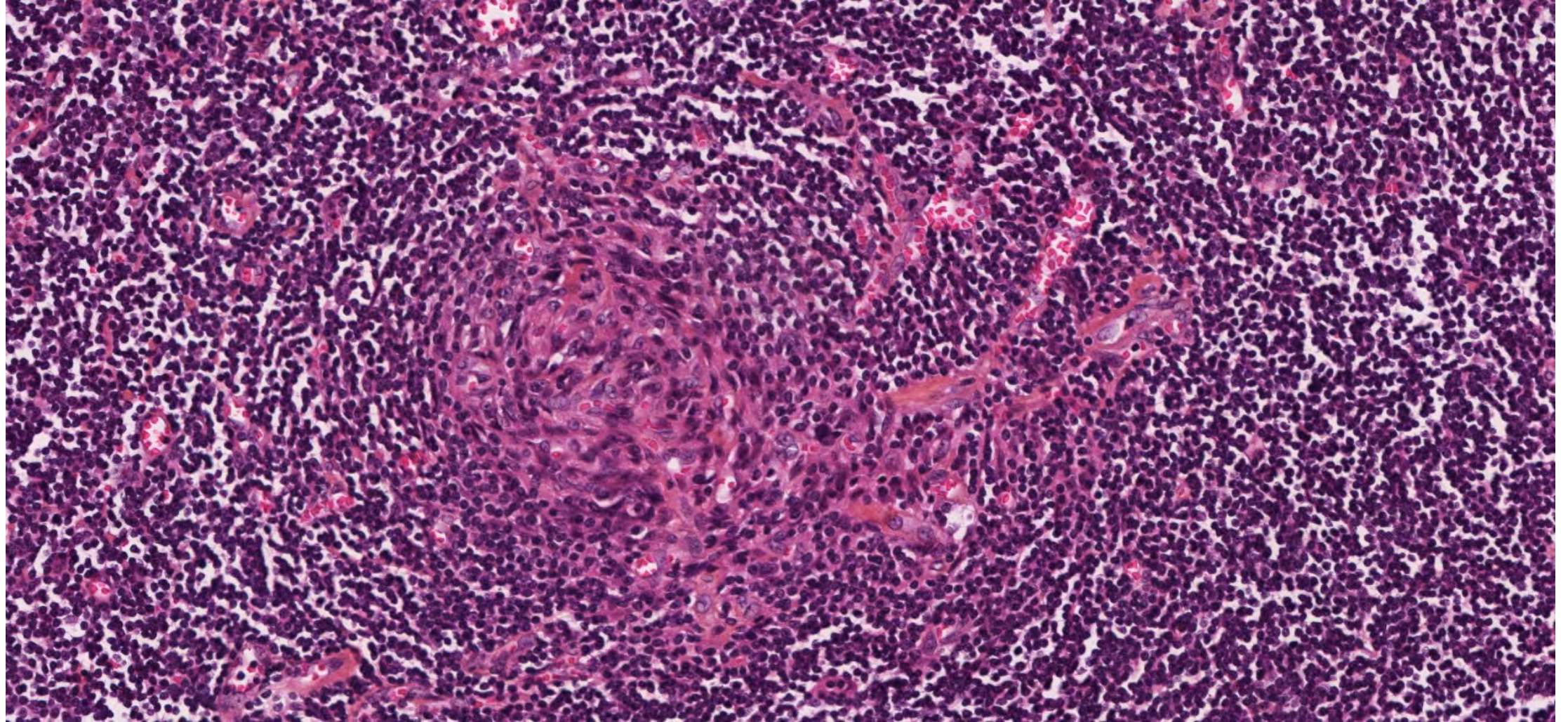


CD79a

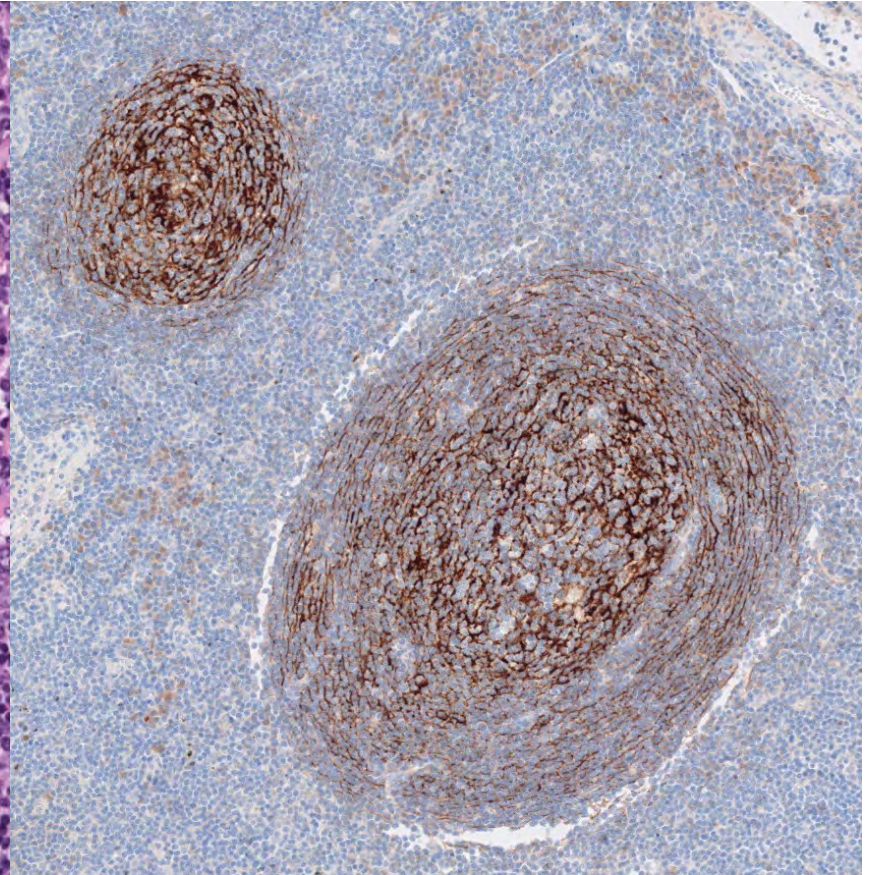
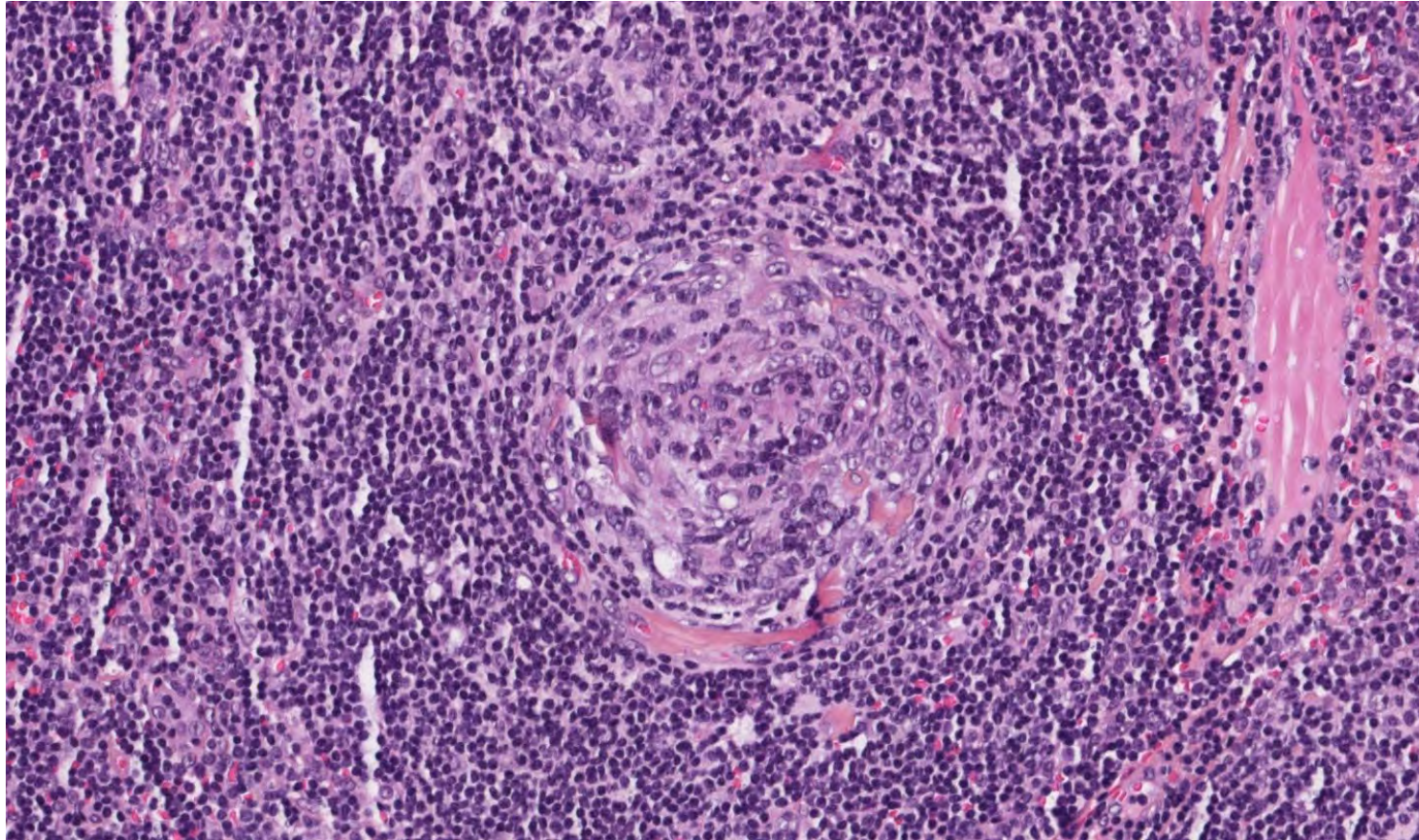
Follicules régressifs



Follicules régressifs

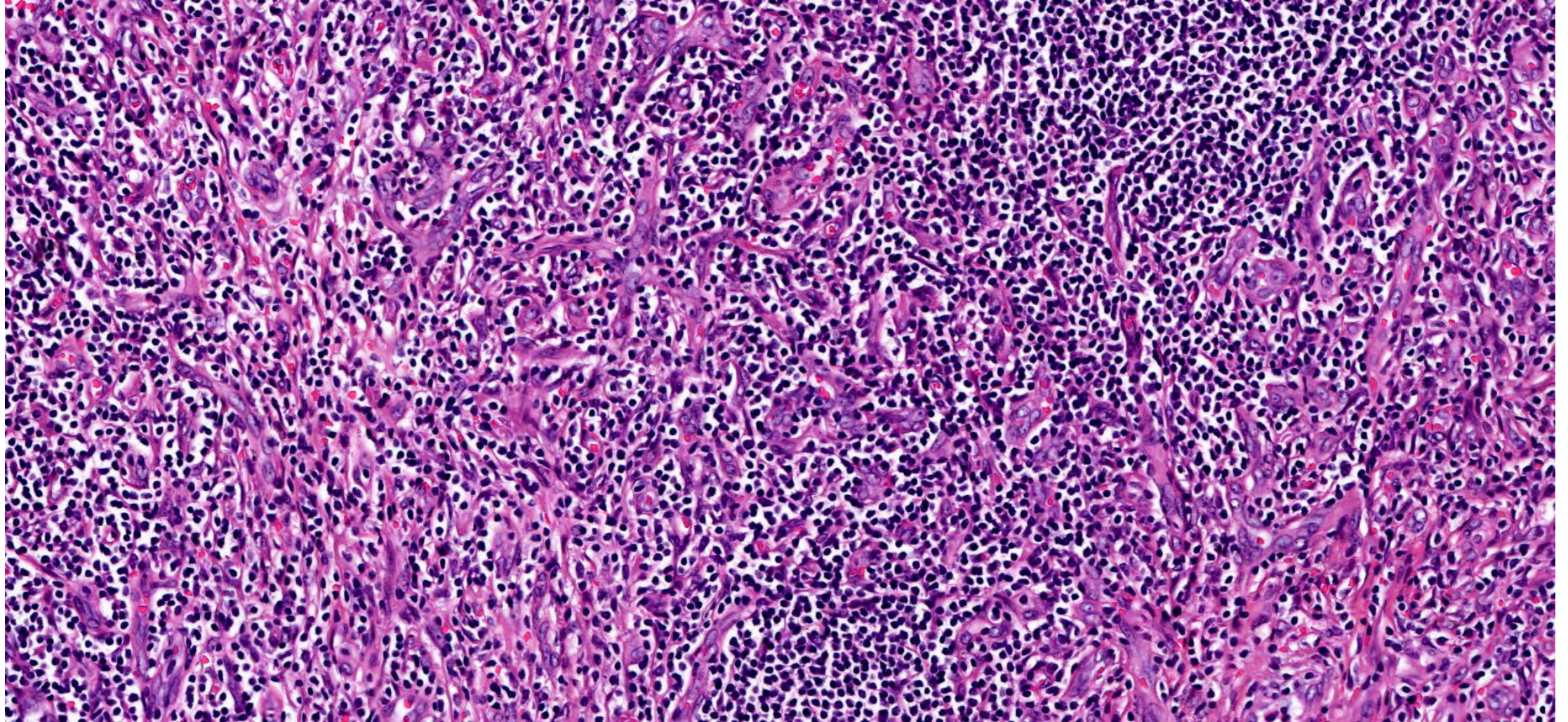


Réseau de CFD en bulbe d'oignon

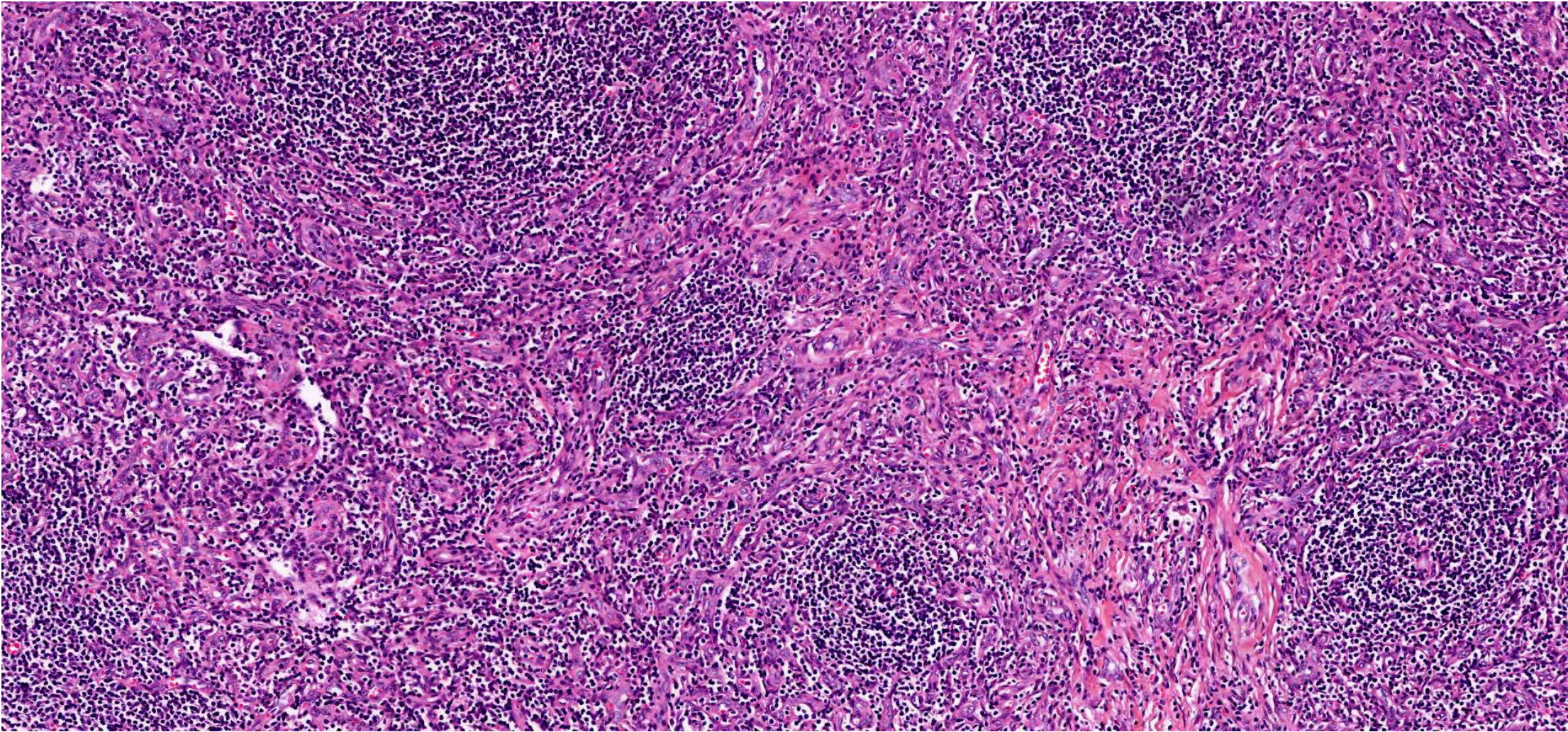


CD21

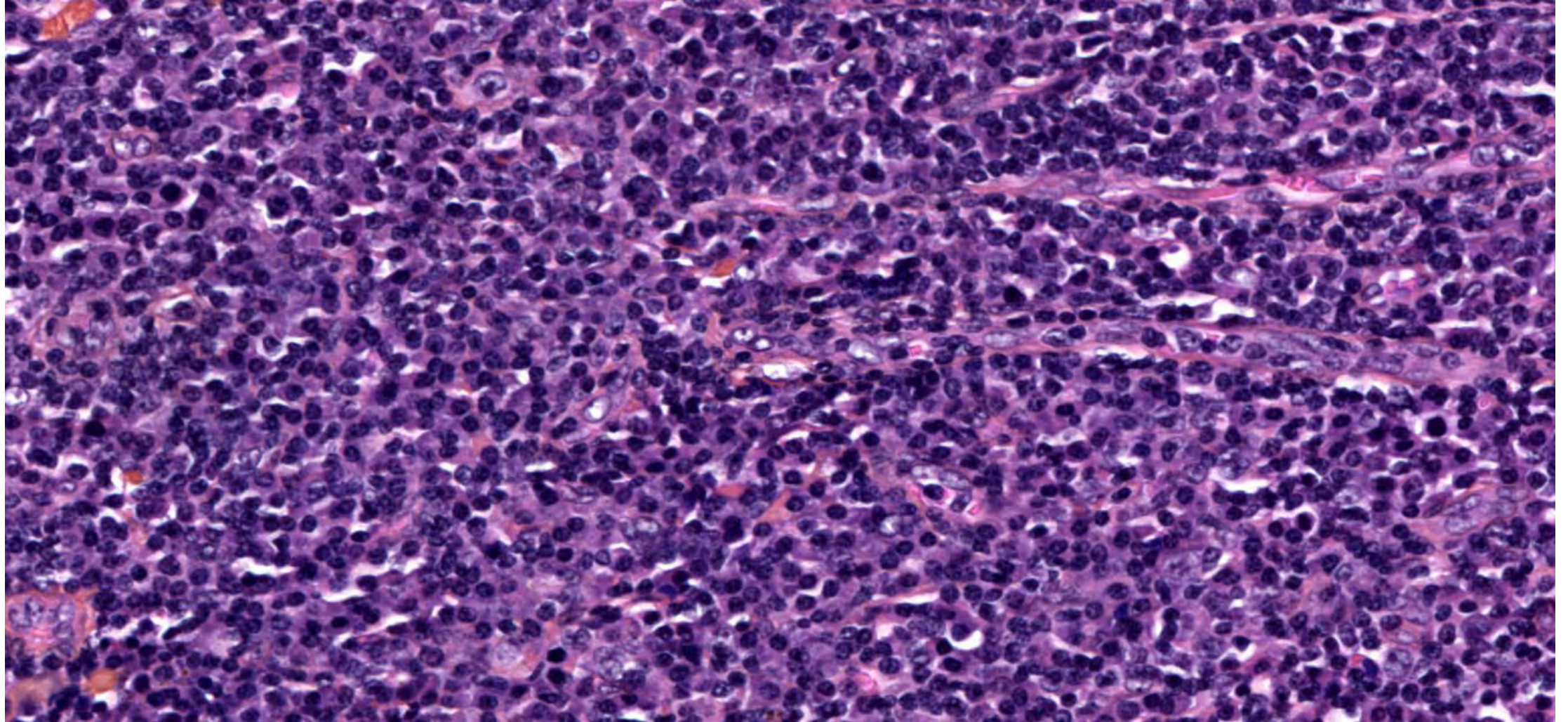
Zones d'hyperplasie vasculaire



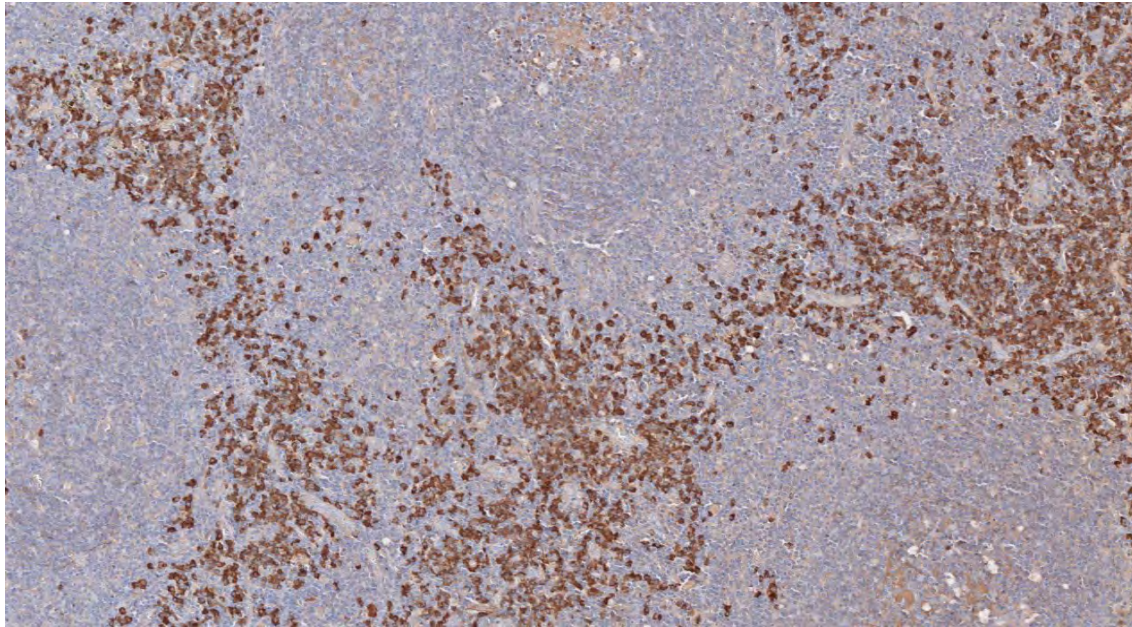
Zones d'hyperplasie vasculaire



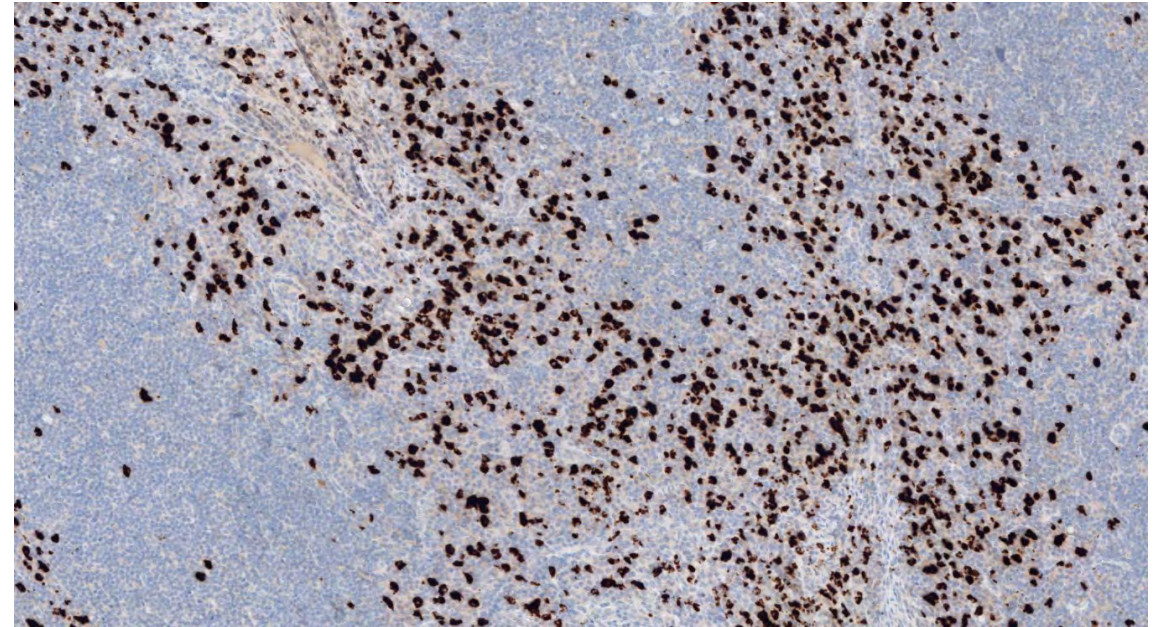
Hyperplasie plasmocytaire interfolliculaire



Immunohistochimie anti IgG et IgG4



IgG



IgG4

Ratio IgG4/IgG > 40 %



Quel diagnostic évoquez vous ?



- Une maladie de Castleman ?
- Une maladie associée aux IgG4 ?
- Les deux ?

Bilan biologique - Hypergammaglobulinémie



- **Hypergammaglobulinémie** **28.80 %** **soit *24.7 g/l** **8.0 - 13.5**
 - Immunoglobuline A 3.37 g/l 0.88 - 4.10
 - Immunoglobuline G ↑ 27.0 g/l 6.90 - 14.00
 - Immunoglobuline M 0.38 g/l. 0.34 - 2.10
- **Sous classes IgG :**
 - IgG1 : 5,881 mg/ml (N 2,78 – 8,22 mg/ml)
 - IgG2 : 3,814 mg/ml (N 1,47 – 6,29 mg/ml)
 - IgG3 : 0,890 mg/ml (N 0,15 - 1,30 mg/ml)
 - **IgG4 : 7,714 mg/ml (N 0,032 – 1,315 mg/ml)**

Problème diagnostique : Maladie de Castleman ? Maladie Hyper IgG4 ? Les deux ?

Bilan biologique complémentaire

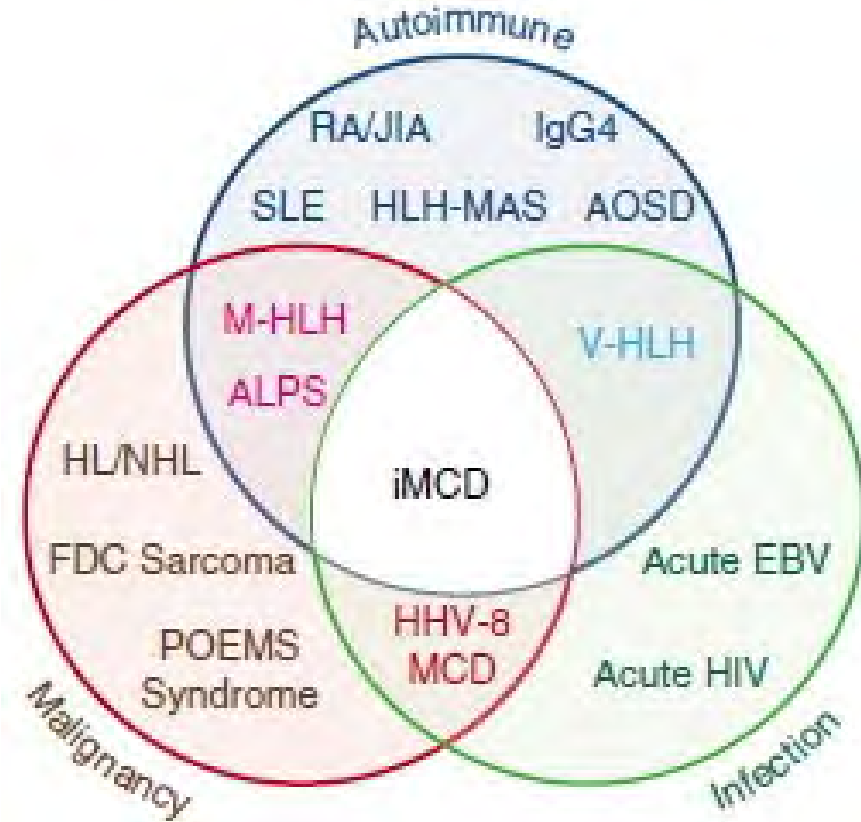


• Hémoglobine	13.1	g/dl	13.0 - 17.0
• Plaquettes	222	10.9/l	150 - 400
• Leucocytes	6.29	10.9/l	4.0 - 10.0
• CRP = 3 mg/L			
• Sérologie HHV8 négative			
• IL-6 = 2 pg/ml (<4,0)			

Diagnostic retenu



Maladie Hyper IgG4
Avec aspects « castleman like »



Maladie associée aux IgG4 : critères diagnostiques



- **3 critères majeurs histologiques :**

- infiltrat lympho-plasmocytaire dense.
- fibrose storiforme.
- veinulite oblitérante.
- Autres aspects possibles : veinulite non oblitérante, polynucléaires éosinophiles.

Au moins **2 critères sur 3** (souvent infiltrat lympho-plasmocytaire et fibrose storiforme).

- **Exception dans certains organes :**

- ganglion lymphatique, poumon, glandes lacrymales, glandes salivaires accessoires.

→ Absence ou peu de fibrose storiforme / veinulite oblitérante.

Lymphadénite IgG4 : patterns

Christine E. Bookhout



- **(1) Maladie de Castleman multicentrique - like.**
 - Follicules hyperplasiques / régressifs, plasmocytes, hyperplasie veinulaire.
- **(2) Hyperplasie folliculaire.**
- **(3) Expansion secteurs interfolliculaires.**
- **(4) Transformation progressive des centres germinatifs.**
- **(5) Pseudo-tumeur inflammatoire.**
 - Tissu scléreux, plasmocytes, lymphocytes, éosinophiles.

Maladie IgG4 : rappels des critères quantitatifs selon les organes selon la WHO-5¹

Localisation	Clinique	IgG4+/mm ²
Pancréas	Présentation pseudo-tumorale avec ou sans insuffisance pancréatique	> 40 BO > 200 PO
Hépto-biliaire	Obstruction biliaire mimant un cholangiocarcinome Masse vésiculaire ou hépatique pseudo-tumorale	> 40 BO > 200 PO
Orbite	Atteinte uni ou bilatéral : écoulement, diplopie	> 400
Glandes salivaires	Atteinte uni ou bilatéral : écoulement, xérostomie	> 400
Rétropéritoine	Asymptomatique ou non spécifique, douleur dorsale, œdème, anomalies fonction rénale, hydronéphrose	> 120
Médiastin	Asymptomatique ou dyspnée, hémoptysie, dysphagie, douleurs thoraciques	> 120
Aorte	Asymptomatique ou douleurs dorsales, anévrisme, dissection	> 200
Ganglion	Asymptomatique ou localement effet de masse	> 400
Rein	Anomalies Rx de découverte fortuite, altération fonction rénale	> 40 BO > 120 PO
Dure-mère	Céphalées, troubles neurologiques visuels, moteurs, mémoire	> 40
Gl Hypophysaire	Hypo ou hyperpituitarisme, céphalées, troubles visuels	> 40
Peau et tissu mou	Plaques ou nodules région tête et cou	> 800
Poumon et plèvre	Anomalies Rx de découverte fortuite, dyspnée, hémoptysie, dysphagie, douleurs thoraciques	> 80 BO > 200 PO
Thyroïde	Goitre et hypothyroïdie	> 80

BO : biopsie;
PO : pièce opératoire

1. Cheuk W, Bledsoe JR, Deshpande V, Ferry JA, Flanagan M, sato Y, Yamamoto H, Zeny , Haematolymphoid Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 11, p315-318

Maladie de Castleman et augmentation des IgG4



- **Taux d'IgG4 sériques et tissulaires pouvant être élevés.**
 - Avec ratio IgG4/IgG moyen = 52 %, proche de la maladie associée aux IgG4 (58 %).

Mais :

- **Atteinte orbitaire, lacrymale, salivaire ou pancréatique (88.9 % IgG4-RD vs 3.0 % MCD) rares**
- **Pas de terrain atopique .**
- **IL6 sérique élevée :**
 - Thrombocytose.
 - CRP augmentée (cut off 8 mg/L).
- **Anémie.**
- **Hypoalbuminémie.**
- **Taux d'IgA sérique (cut off 330mg/dL) ou tissulaire élevés.**
- **Pas d'éosinophile.**

Suite et prise en charge du patient



- **Apparition d'une atteinte parotidienne.**
 - Biopsie : fibrose storiforme et veinulite oblitérante, infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+.
- **Initiation d'un traitement par corticothérapie (CORTANCYL 80mg/j).**
 - Nette amélioration de la symptomatologie.

Take home messages



- Il y a des **formes frontières** entre la **maladie de Castleman multicentrique idiopathique** et la **maladie associée aux IgG4**.
 - Elles **ne peuvent être distinguées sur les seules données anatomopathologiques** (aspects morphologiques et ratio IgG4/IgG parfois comparables).
- Il faut donc **intégrer la clinique et la biologie** : IL6 ... CRP ... plaquettes ...



Cas Clinique n°4

Pr Luc XERRI, Département de Biologie du Cancer, Institut Paoli Calmette, MARSEILLE



Présentation clinique



Patient de 53 ans.

Jardinier dans la région de Marseille.

- Antécédents
 - Aucun
- Histoire de la maladie

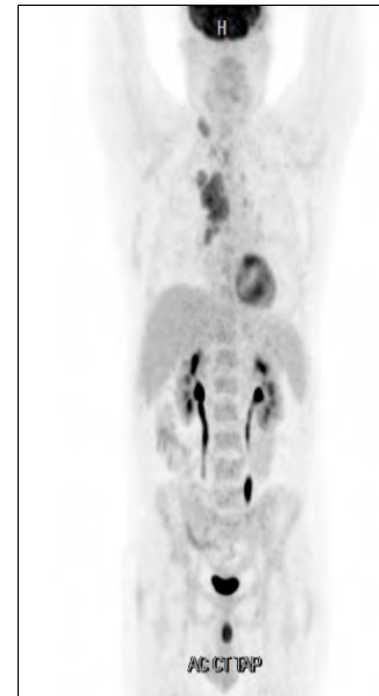
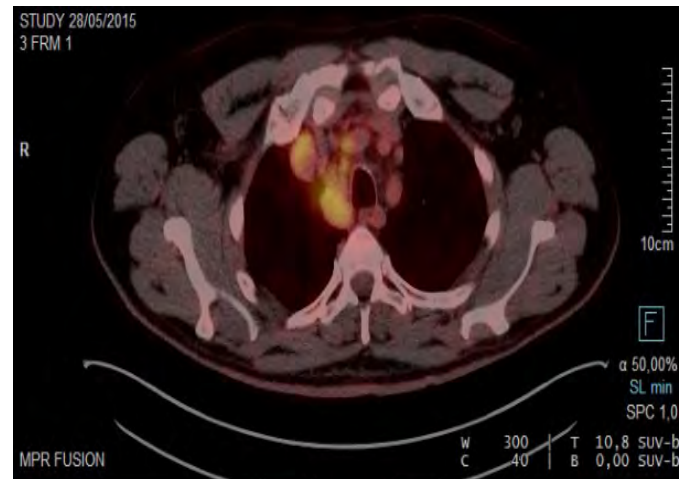
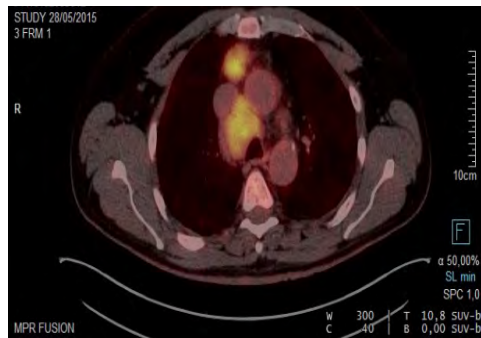
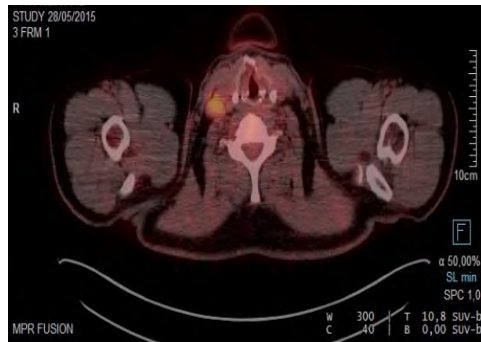
Avril 2015

- Consultation pour « tendinite ».
- Bilan biologique : « **syndrome inflammatoire** ».
- **Absence de signe généraux**, absence de fièvre.
- **Examen clinique normal** : pas d'ADP superficielle palpable ni organomégalie.
- Scanner TAP :
 - ✓ adénopathie jugulo- carotidienne de 28 mm.
 - ✓ volumineuses ADPs médiastino-hilaires (54 mm, 38 mm et 34 mm).
 - ✓ Au niveau pulmonaire : RAS.

TEP Scanner - 2015

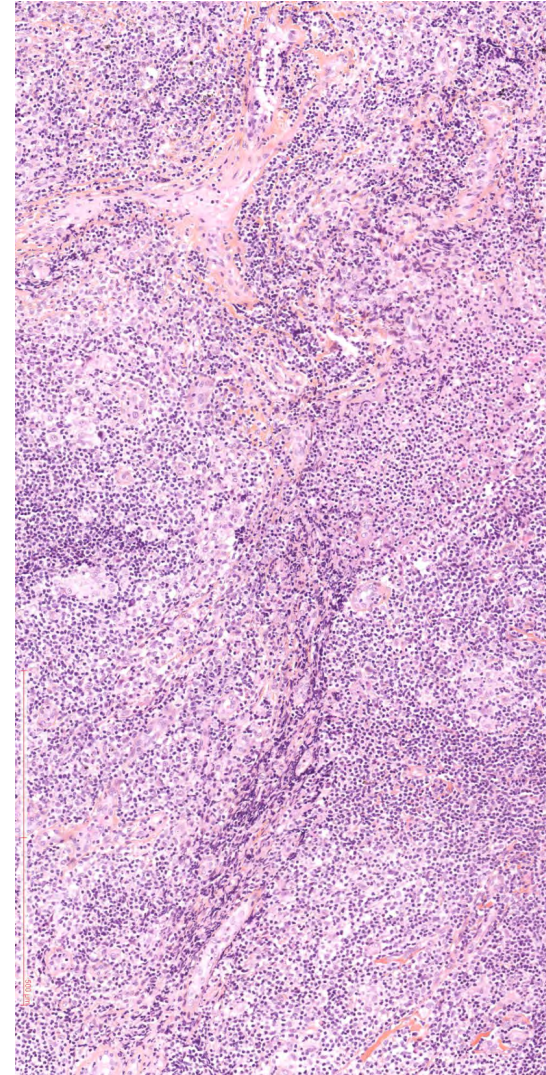
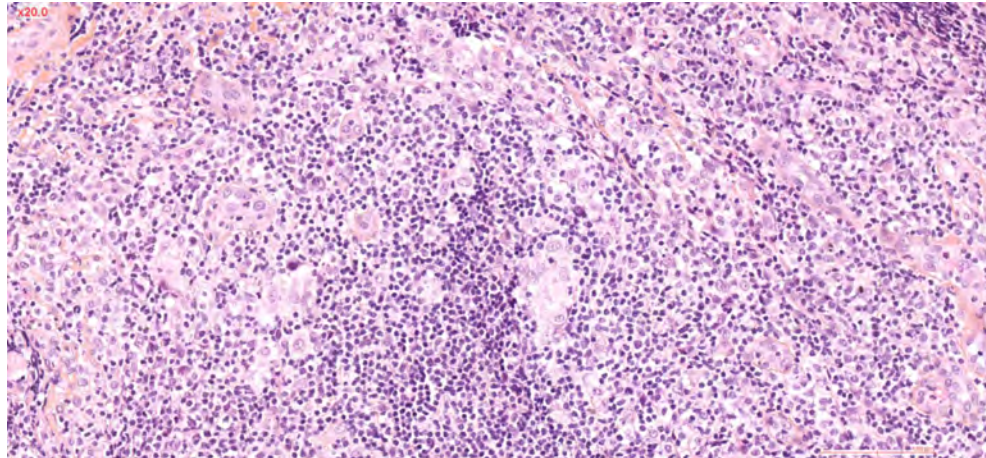
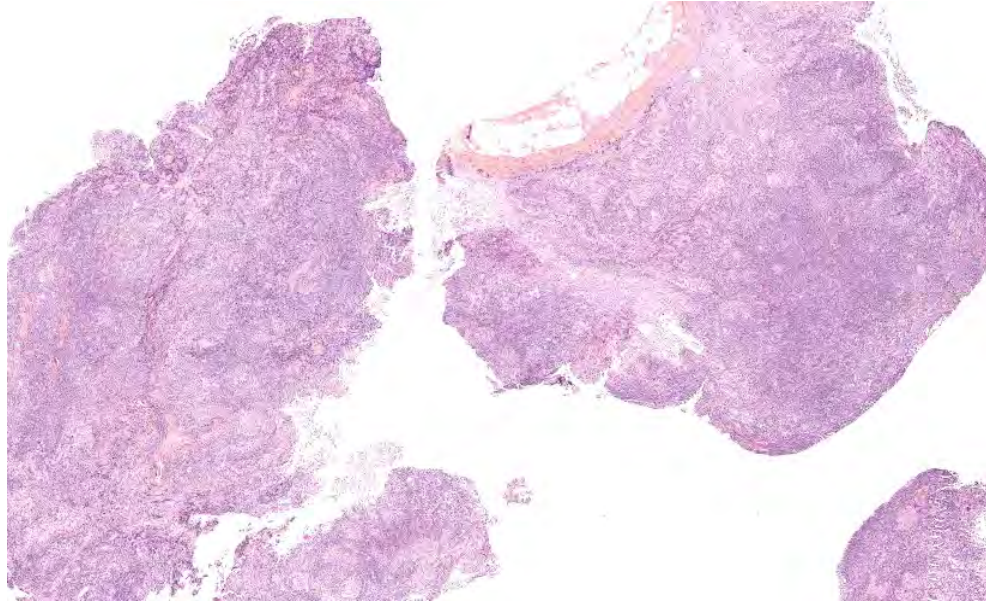


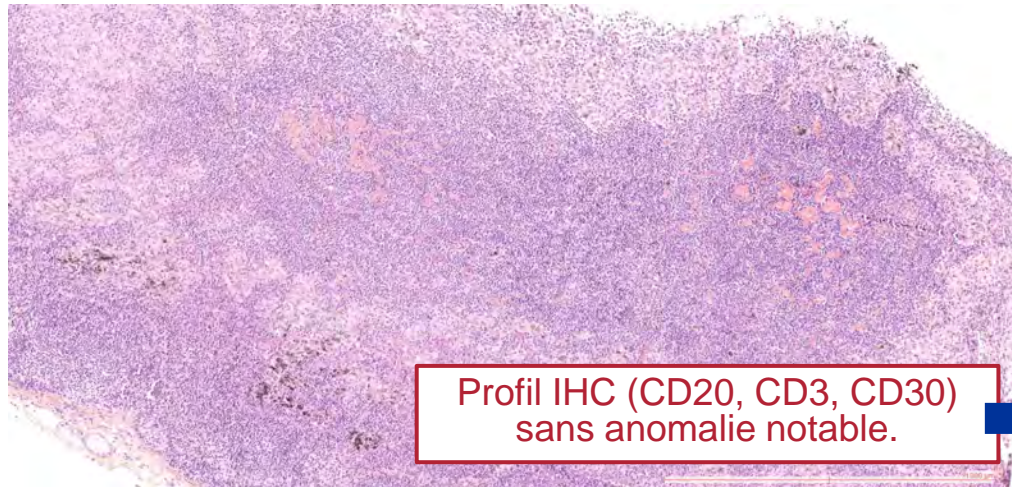
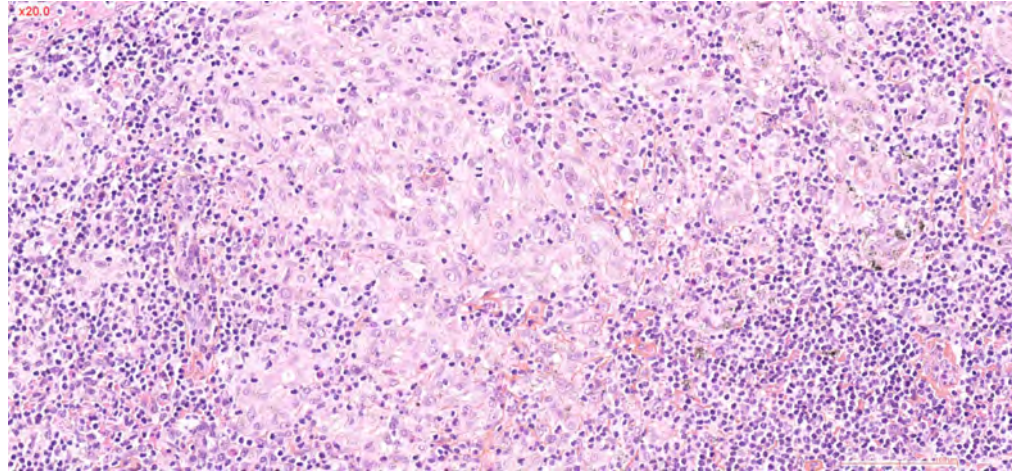
- TEP au 18-FDG :
 - Adénomégalies **faiblement hypermétaboliques (SUVmax 5)** cervico-thoraciques sans atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique.



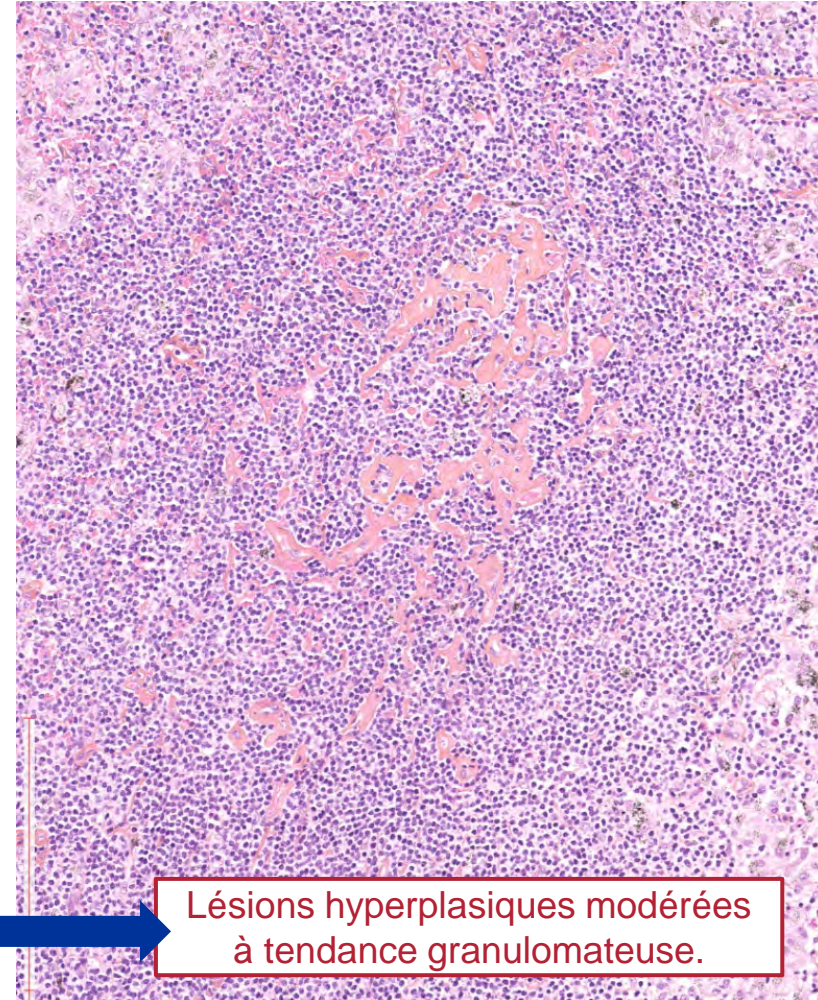
=> Médiastinoscopie à visée diagnostique

Biopsie - 2015





Profil IHC (CD20, CD3, CD30)
sans anomalie notable.



Lésions hyperplasiques modérées
à tendance granulomateuse.

Bilans complémentaires - 2015



- Syndrome inflammatoire biologique modéré :
 - VS 50.
 - Protéine C-réactive 28.
- Aucun élément pour sarcoïdose :
 - Adénopathies médiastinales **unilatérales**.
- Bilan infectieux (quasi-)négatif :
 - PCRs sur ganglion négatives.
 - Sérologies négatives.
 - **Test sérique Quantiferon +** : discordance avec ganglion.

DOSAGE QUANTIFERON	
Nat Prel	SANG TOTAL
Quantiféron-TB	Présence d'une synthèse spécifique. INTERPRETATION : Infection à Mycobactérie du complexe tuberculosis probable (infection active ou latente). Résultat vérifié.

2015-2018 : perdu de vue

NÉGATIF	NÉGATIF
Bilan ganglion	Sérologie
Renseignements	Renseignements
Nature OBLIGATOIRE	Nature OBLIGATOIRE
Réf.laboratoire	Dépistage C.burnetii
PCR 16S	Technique
Technique	Résultat
PCR APN16S	Séro R.conorii
PCR Cox.burnetii	Technique
Technique	Résultat R.conorii
PCR Cox.burnetii	Séro R.typhi
PCR Mycobacterium	Technique
Technique	Résultat R.typhi
PCR Mycobacterium	Séro R.felis
PCR M.group tubercul	Technique
Technique	Résultat R.felis
PCR M.group tubercul	Séro B.henselae
PCR M.avium	Technique
Technique	B.henselae
PCR M.avium	Séro B.quintana
PCR Marseille virus	Technique
Technique	B.quintana
PCR Marseille virus	Séro A.phagocytophyl
PCR F.tularensis	Technique
Technique	Rés.A.phagocytophyllu
PCR F.tularensis	Séro F.tularensis
PCR T.whipplei	Technique
Technique	Rés.F.tularensis
PCR T.whipplei	Séro Diplorickettsia
PCR Bartonella	Technique
Technique	Résultat Diplorickettsia
PCR Bartonella	Séro Sputnik
Technique	Technique
PCR Bartonella	Résultat Sputnik

Suivi Janvier 2018



- Apparition d'une altération de l'état général avec sueurs nocturnes + douleurs rachidiennes.
- Neutropénie 470/mm³, CRP 68 mg/L, hypoalbuminémie.
- Myélogramme : SMD ou mastocytose ?

HYPERPLASIE DE LA LIGNEE GRANULEUSE AVEC DYSGRANULOPOIESE ET EOSINOPHILIE MEDULLAIRE MODEREE (9%). PRESENCE D'UNE DYSMEGACARYOPOIESE PLUS MODEREE.
PRESENCE D'UN EXCES DE MASTOCYTES SOUVENT REGROUPES DANS LES ZONES LES PLUS RICHES ET D'ASPECT ALLONGE EVOQUANT UNE MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE ASSOCIEE A UN SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE AVEC DYSPLASIE MULTILIGNEE.
CYTOLOGIE INCITANT A REALISER LE DOSAGE DE LA TRYPTASE SERIQUE ET LA RECHERCHE DE LA MUTATION ACTIVATRICE (D816V) DU GENE C-KIT PAR BIOLOGIE MOLECULAIRE.
HYPOCHROMIE VISIBLE SUR LA LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE AVEC COLORATION DE PERLS DE TYPE INFLAMMATOIRE.

- Mais : Tryptase sérique normale, mutation Kit négative.
- Scanner TAP : volumineuses **adénopathies médiastinales** et splénomégalie.
- PCR EBV négative.
- Quantiféron + et IDR +.
- Mais : myéloculture négative, PCR mycobactérie négative.
 - **Quadrithérapie anti-tuberculeuse pendant 1 mois.**



- Poursuite amaigrissement et syndrome inflammatoire, scanner inchangé, sueurs nocturnes.

Suivi Octobre 2018



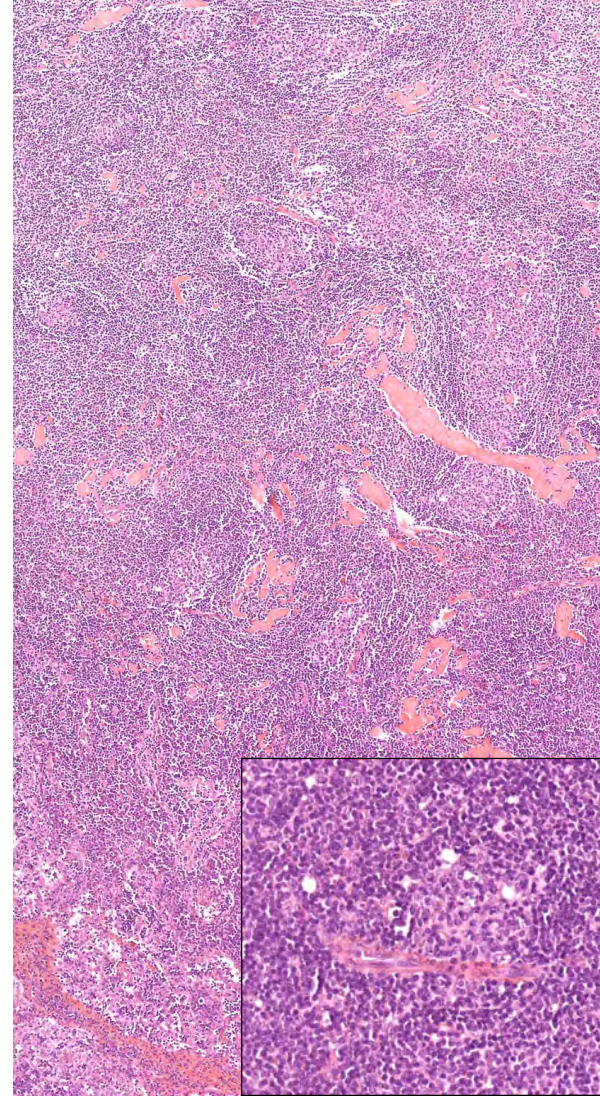
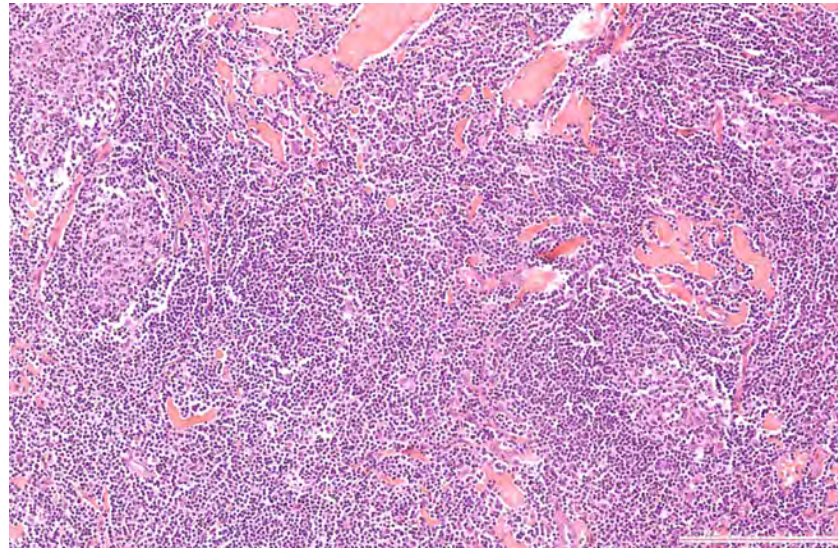
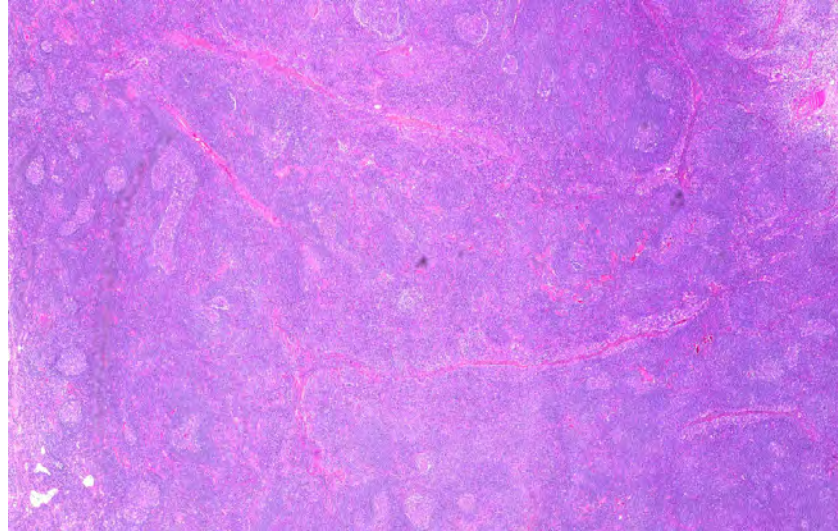
- **Corticothérapie d'épreuve (15 j)** → amélioration + 2 kg.
- Bilan :
 - Myélodysplasie ? Mais caryotype normal.
 - Bilan auto-immun négatif - **IL6 sérique augmentée.**

CYTOLOGIE COMPARABLE AU MYELOGRAMME DE JUIN 2018:
- HYPERPLASIE GRANULEUSE AVEC DYSGRANULOPOIESE ET EOSINOPHILIE (11%). DYSMEGACARYOPOIESE ASSOCIEE EN FAVEUR D'UN **SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE AVEC DYSPLASIE MULTILIGNEE.**
- PERSISTANCE DE MASTOCYTES SUR LES FROTTIS EXAMINES.
- ABSENCE D'ENVAHISSEMENT LYMPHOMATEUX SUR LES FROTTIS EXAMINES.
- LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE HYPOCHROME.
CYTOLOGIE A CONFRONTER AUX CONCLUSIONS DE LA BOM.

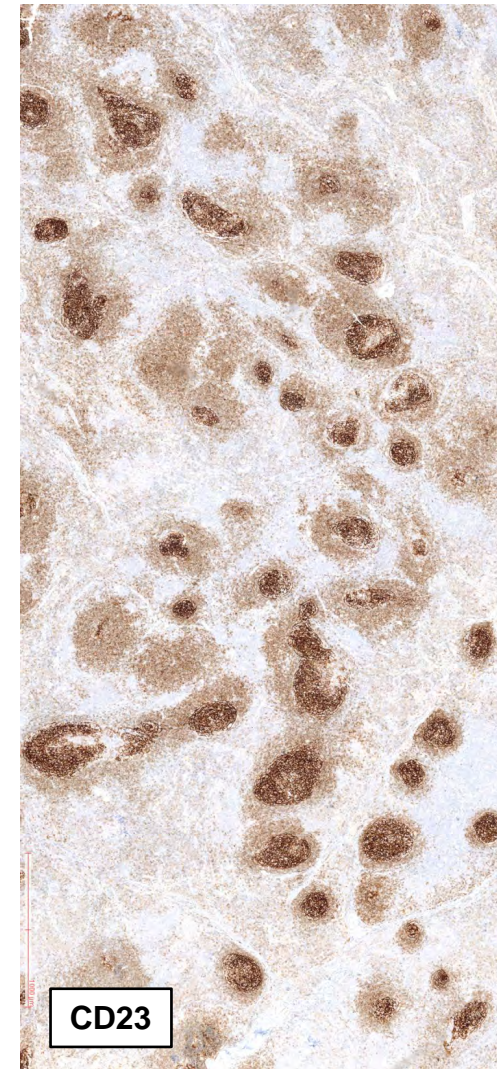
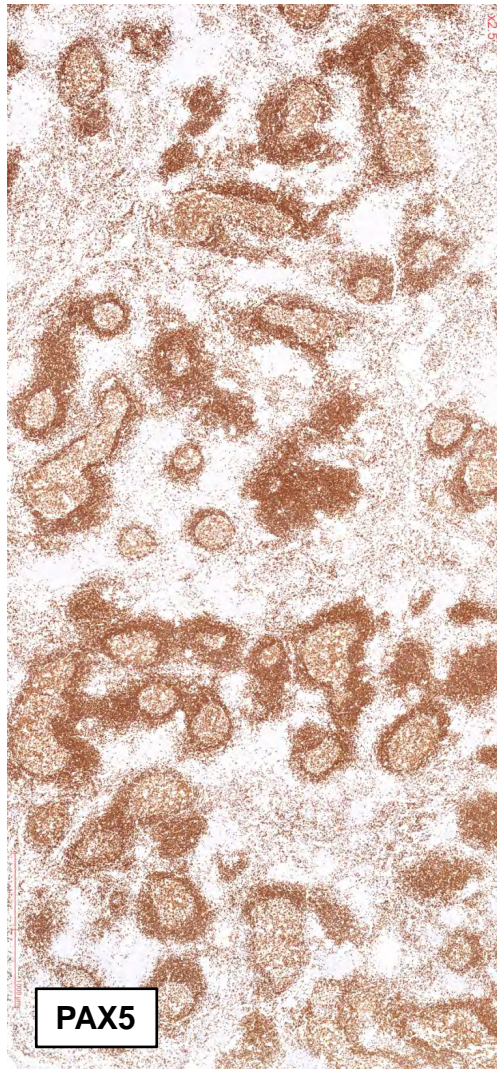
Immunotypage Capil	Absence de gammapathie monoclonale détectable.	
SUSPICION LEAD		
Nat Prel : SERUM		
AC ANTI-NUCL DEPIST.		
Anti-nucléaires	Négatif	
ANTI-ADN		
anti-DNA natif Deman	Analyse non réalisée car les anticorps anti-nucléaires sont négatifs. En cas de nécessité, contactez le biologiste du secteur.	
TESTS SUR UNICAP		
Depist Ag solubles	Absence d'auto-Ac anti-SSA, SSB, Sm, RNP, JO1, Scl70, centromère B	
EXPL.VASCULARITE		
Nat Prel : SERUM		
RECHERCHE ANCA		
ANCA IFI	Négatif.	
Anti-MPO	Négatif	
Anti-PR3	Négatif	
CYTOKINES		
DIVERS CYTOKINES		
IL10 sérique	H	36,4
IL6 sérique		>300,0
IL6 après dilution		1461

Nouvelle biopsie

Biopsie ganglionnaire cervicale - Octobre 2018



Biopsie ganglionnaire cervicale - Octobre 2018



Biopsie - Octobre 2018



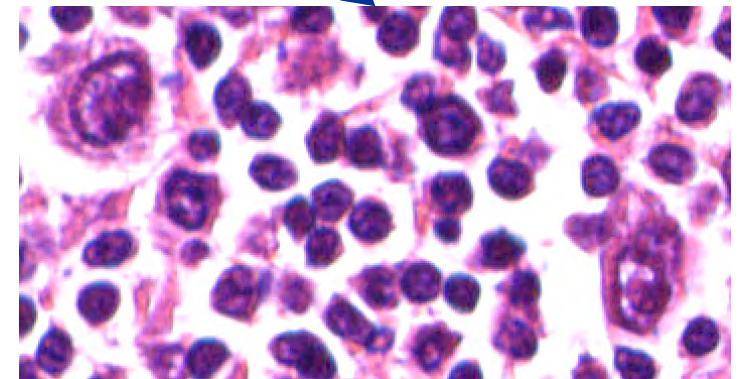
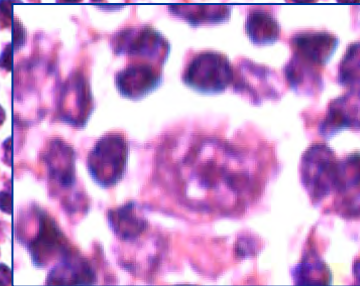
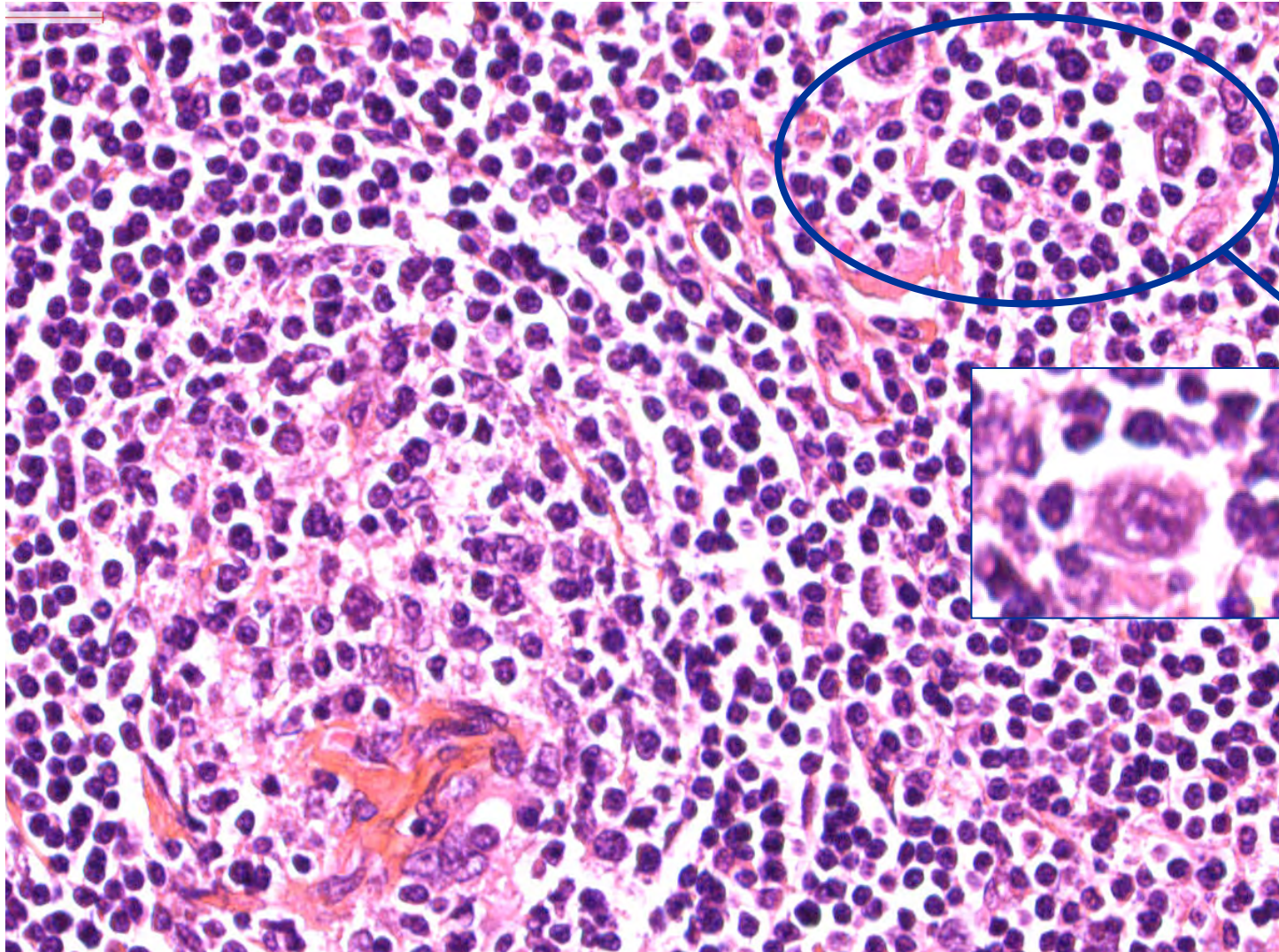
- Architecture globale conservée.
- Follicules de taille variée avec capillaires afférents.
- Centres germinatifs atrophiques/involutifs avec hyalinose et expansion de la zone du manteau.
- Hyperplasie vasculaire.
- HHV8-.
- Rares cellules dispersées d'allure immunoblastique.

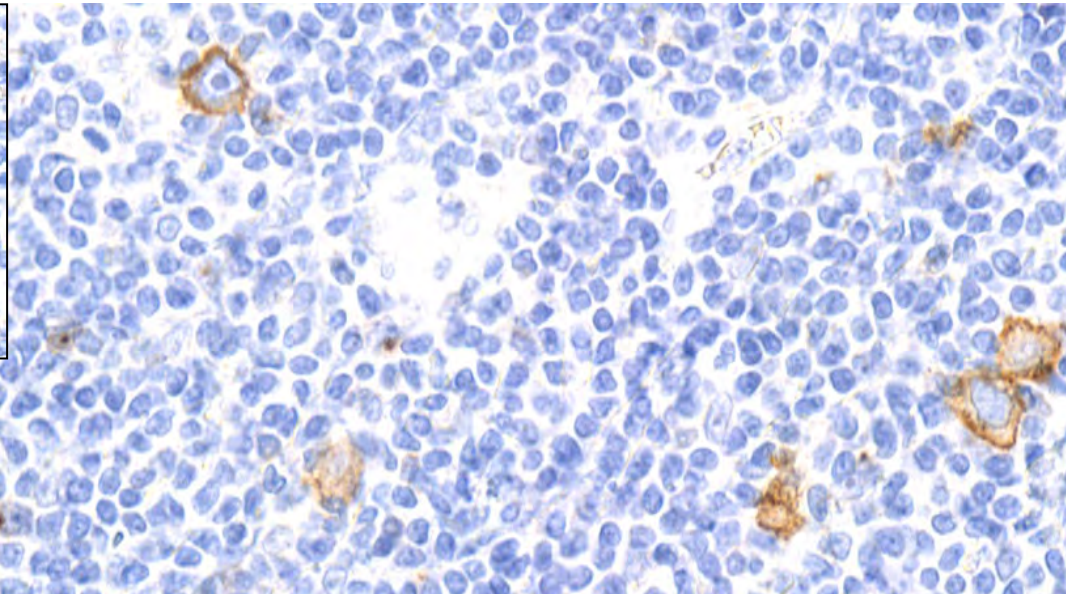
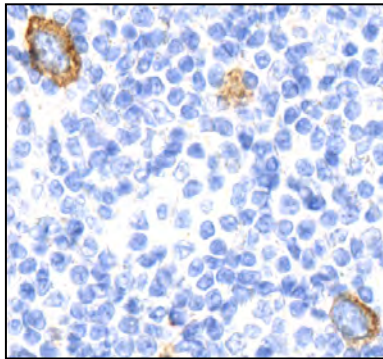
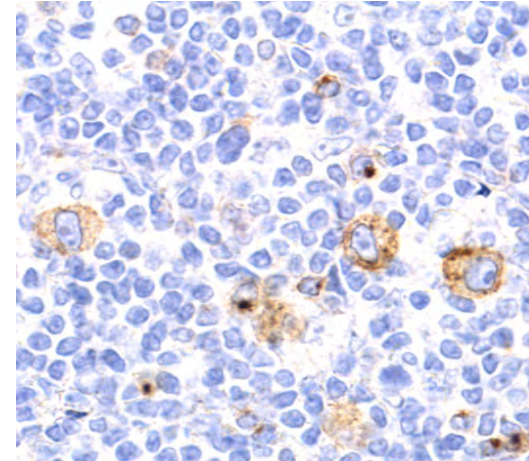
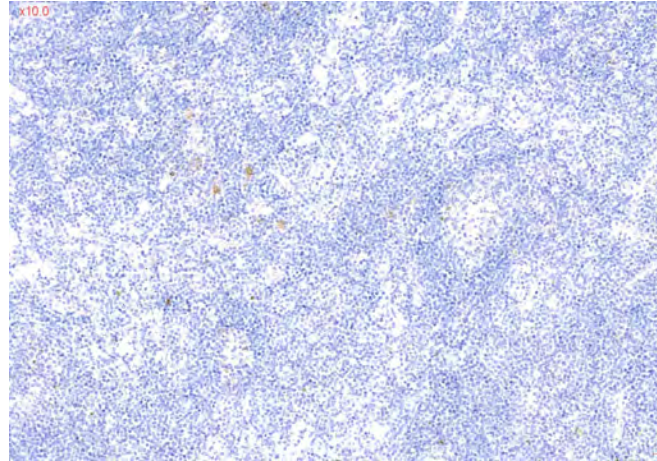
Hypothèse diagnostique lecteur 1 :
Maladie de Castleman hyalino-vasculaire ?

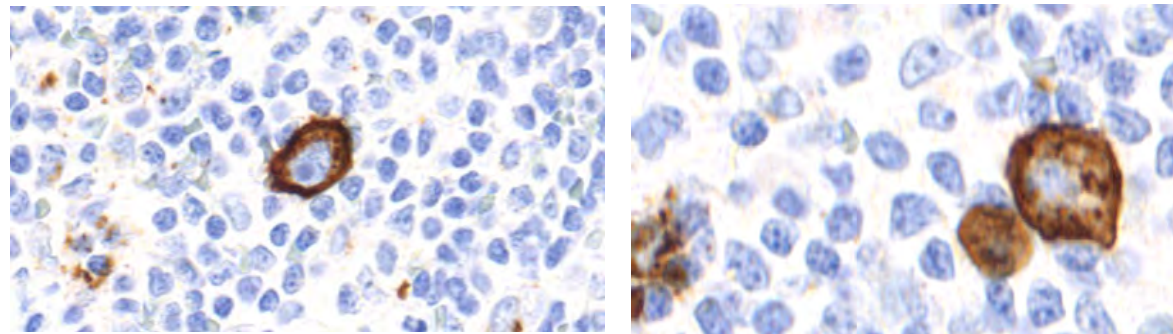
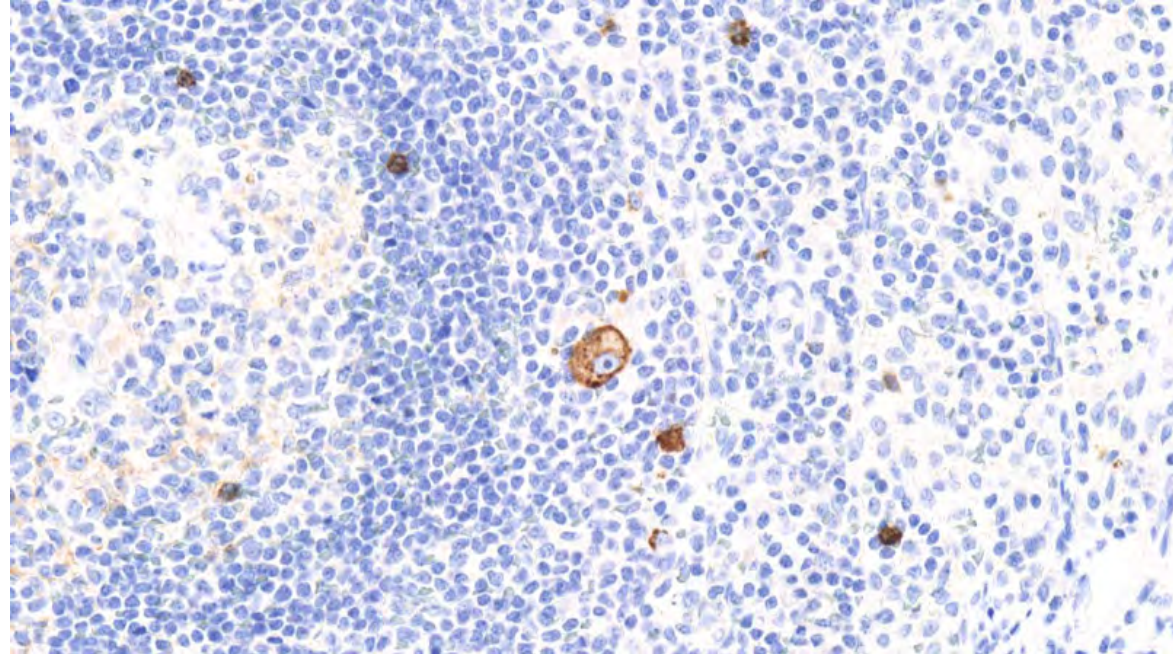


Double relecture :
Centre de référence MC + Lymphopath.

Rares cellules dispersées d'allure immunoblastique...







NB : EBER négatif ; Clonalité BIOMED-2 : polyclonal

Quel est votre diagnostic ?



1. Association de MCM et de lymphome Hodgkinien ?
2. Lymphome Hodgkinien avec lésions MC-like ?
3. Infection chronique par Coxiella Burnetti avec lésions MC-like ?
4. Infection par Marseille-Virus avec lésions MC-like ?

Relectures biopsie - octobre 2018



- Cellules dispersées d'allure immunoblastique modérément atypiques (gros nucléoles) mononucléées.
- À distance des follicules, sans granulome significatif.
- CD30+ et CD15+.



R1

En conclusion, ce ganglion présente effectivement des anomalies de type « castlemanoïde ». Il existe par ailleurs très focalement dans les zones interfolliculaires quelques cellules de grande taille de type Hodgkin (CD30+, CD15+, CD20-, CD79a-, PAX5+ faible et Mum1+) en faveur d'un lymphome de Hodgkin classique inter folliculaire.

R2

CONCLUSION : Il s'agit d'une lymphe-prolifération complexe d'aspect pseudo-Castleman avec rares images suspectes de lymphome Hodgkinien. *A posteriori* et en connaissance de la totalité de l'histoire clinique, il faut à mon avis favoriser l'hypothèse d'un maladie de Hodgkin classique dans une variante très inhabituelle, inter-folliculaire avec hyperplasie folliculaire associée.



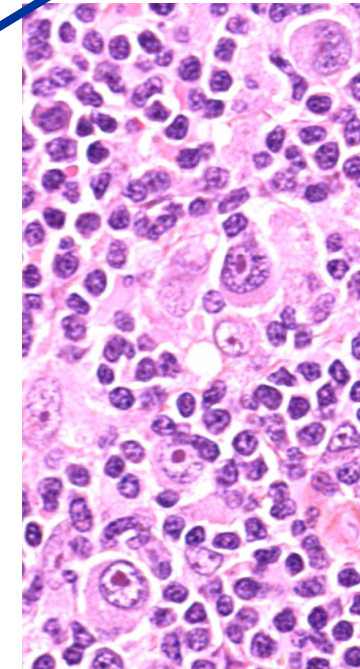
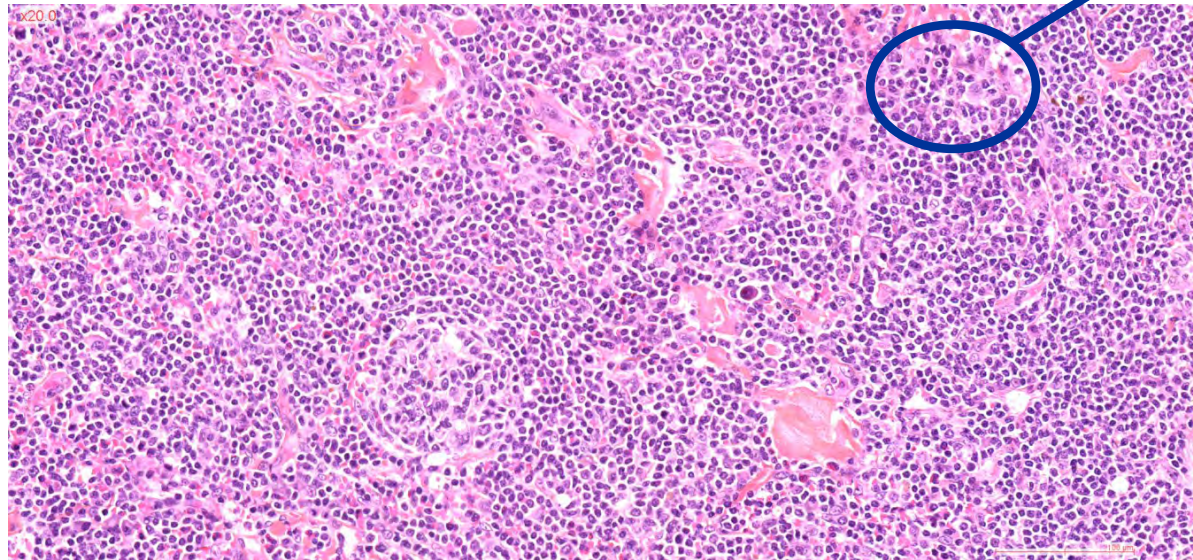
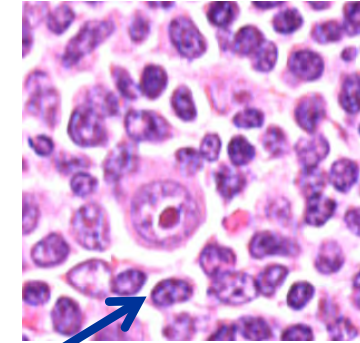
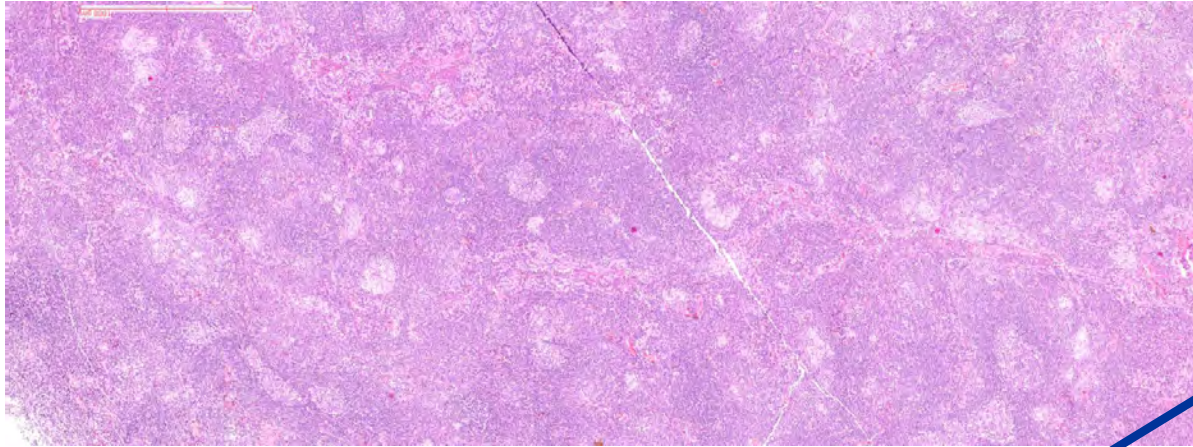
Pas de traitement (!)

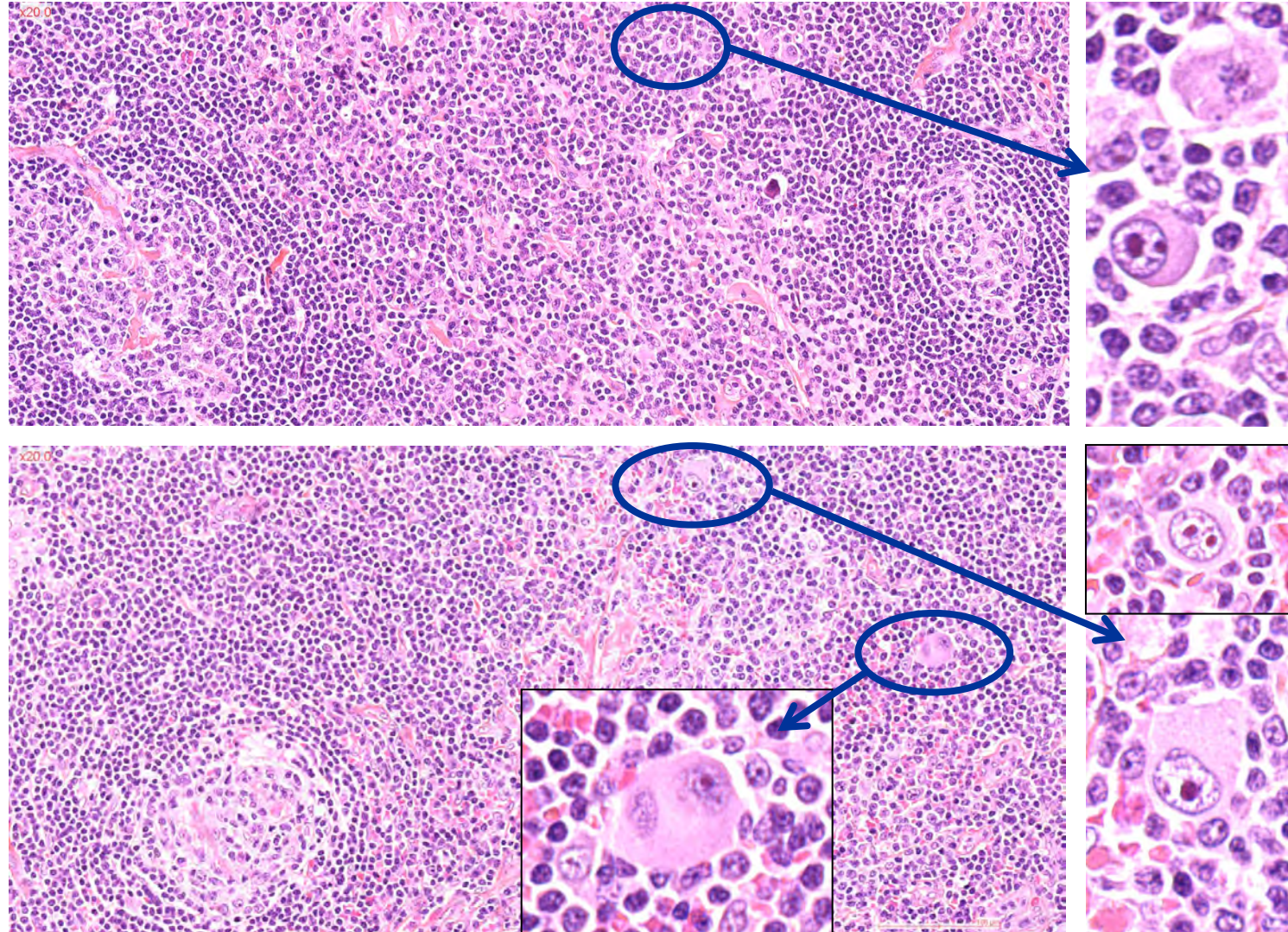
Poursuite du travail en bon EG sauf sueurs nocturnes jusqu'à juillet 2019 : TEPscan suvmax =11,5 médiastin. VS 100

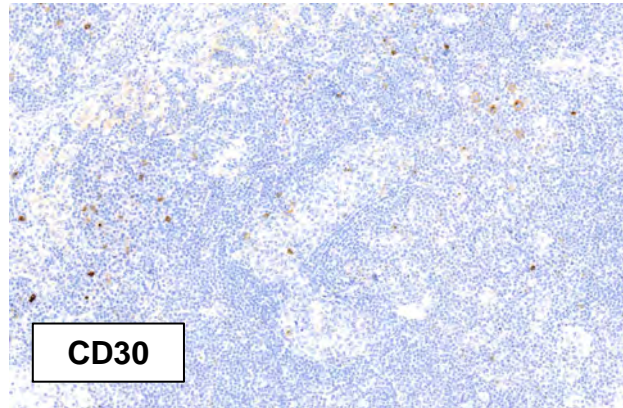


Nouvelle biopsie

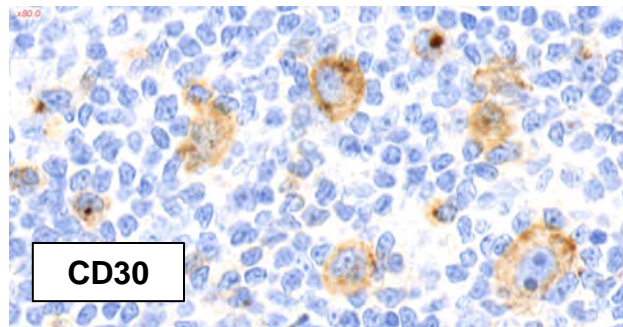
Biopsie - Juillet 2019



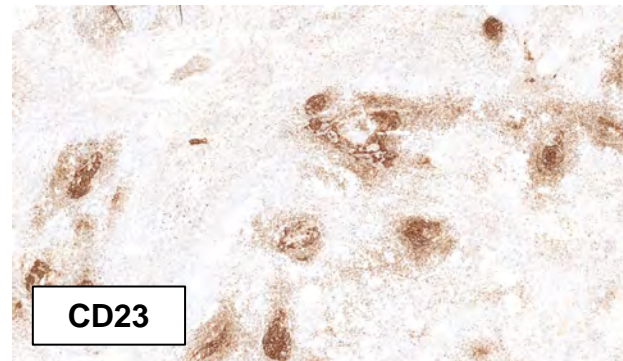




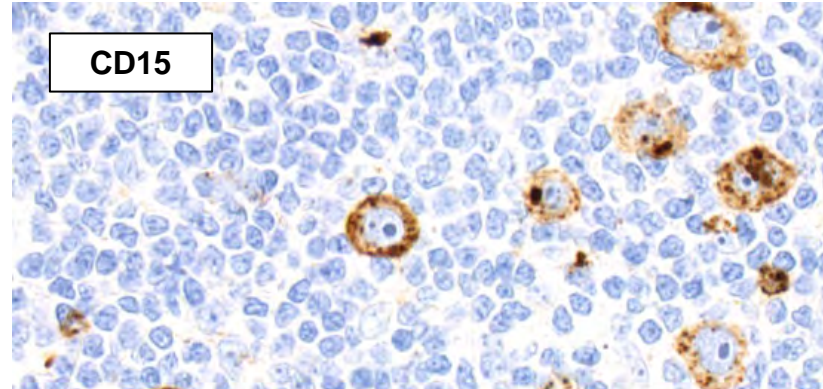
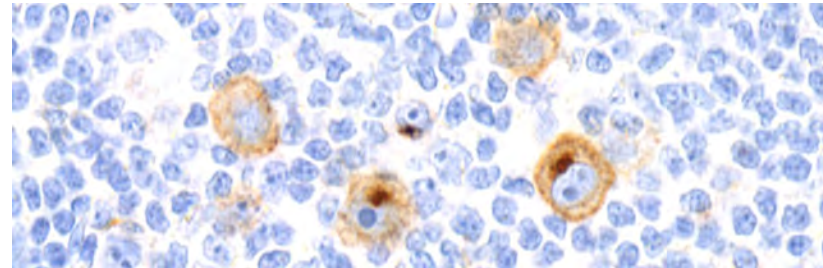
CD30



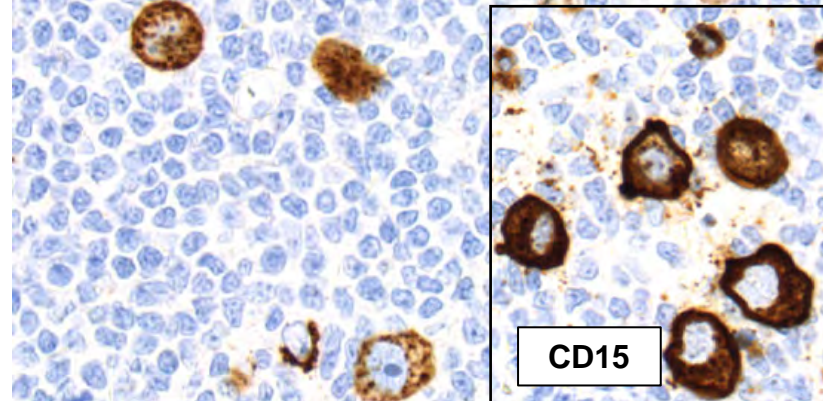
CD30



CD23



CD15



CD15

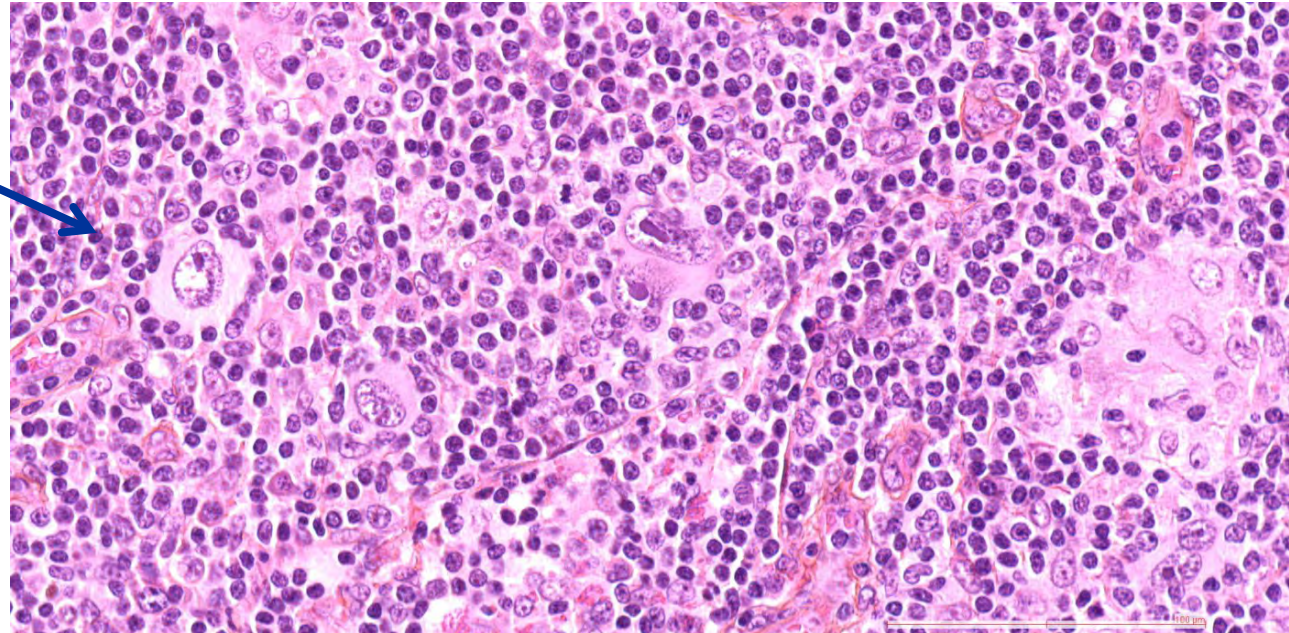
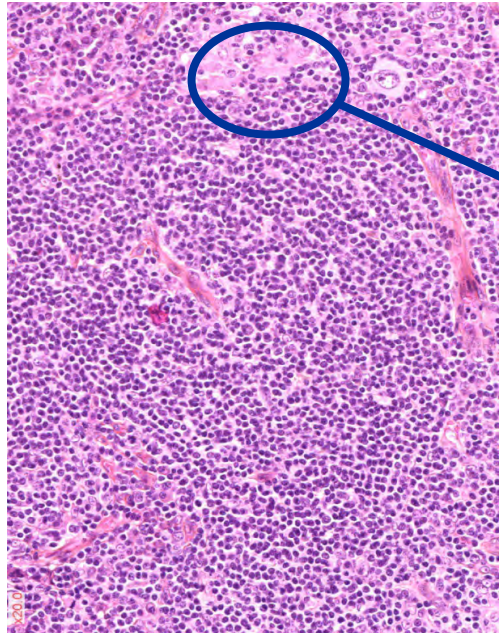
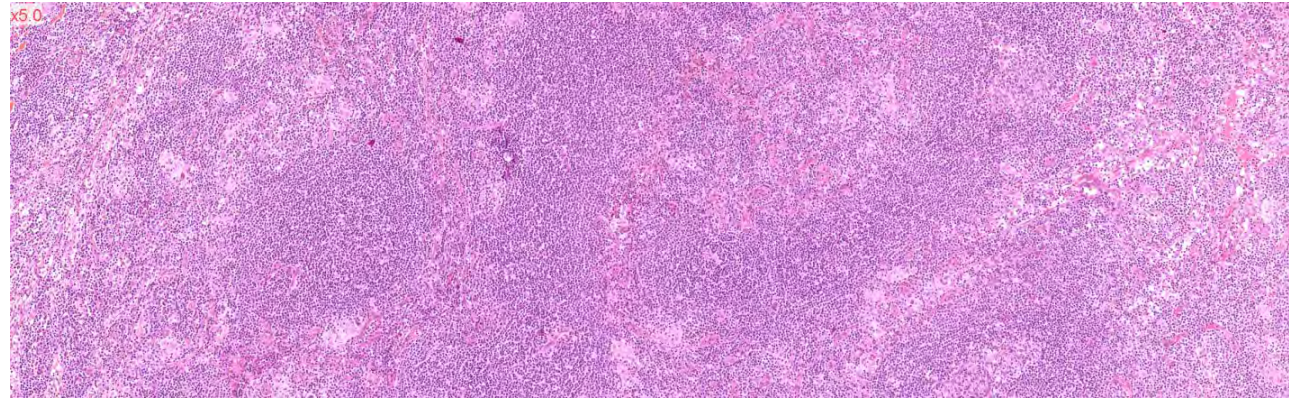
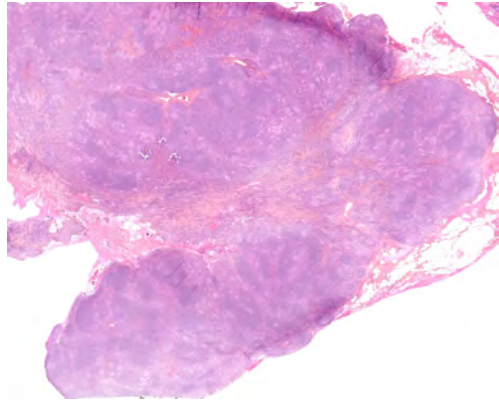
Biopsie - Juillet 2019

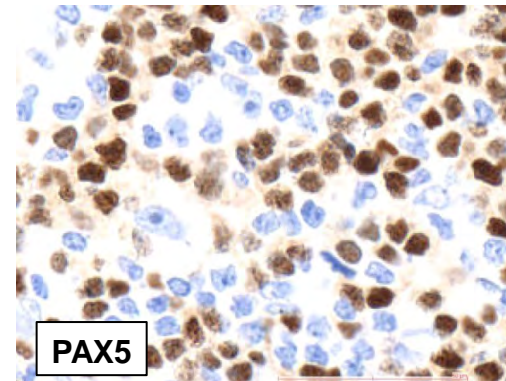
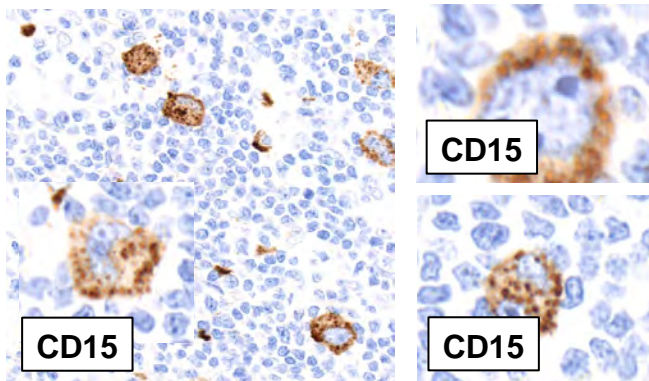
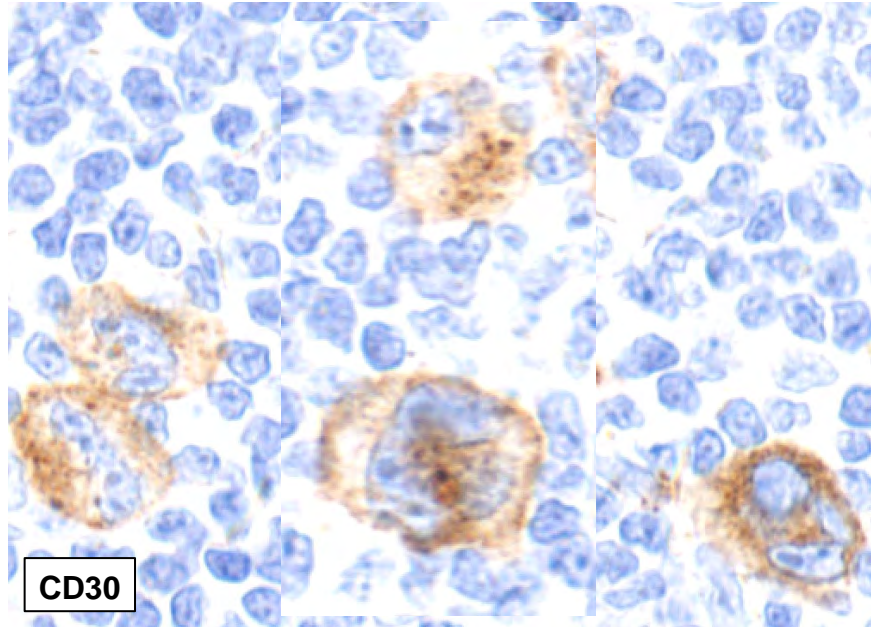
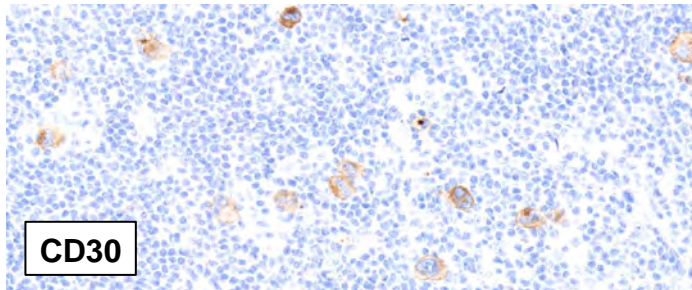
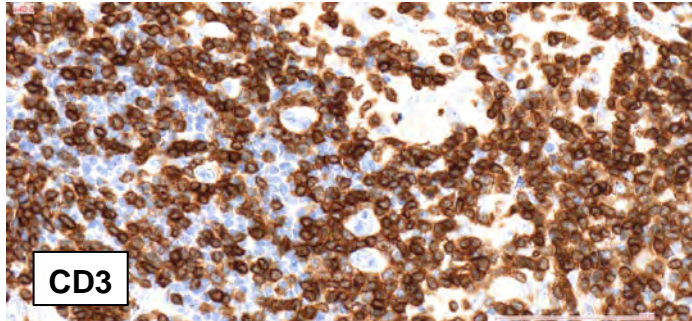


- **Ganglion** : aspect proche de la biopsie précédente :
 - images de type Castleman avec architecture N et cellules dispersées de type Hodgkin (plus nombreuses)
en faveur du lymphome de Hodgkin (LH) .
- **BOM** : hyperplasie globale non spécifique.
 - Pas de myélodysplasie.
- Mise sous TRT BV-AVD X6.
- **Bonne réponse** mais progression dès la fin du traitement.



Nouvelle biopsie





Au total :

- Architecture +/- N avec follicules.
- Lésions de MC moins marquées.
- **Lésions de LH plus évidentes** (granulomes et LT plus nombreux).



- 2ème ligne chimio ICE.
- **Bonne réponse partielle.**



Au total

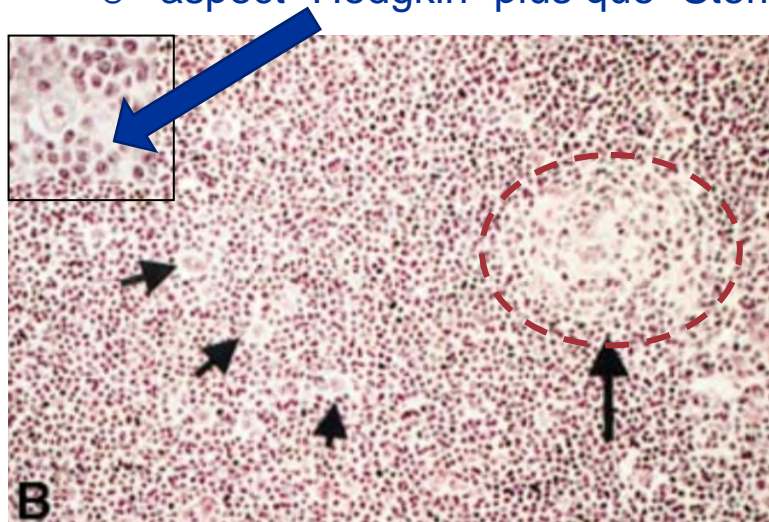


- Évolution clinique et biopsies successives en faveur d'un **authentique LH.**
 - Sous-type ?
 - Associé à une MC ?

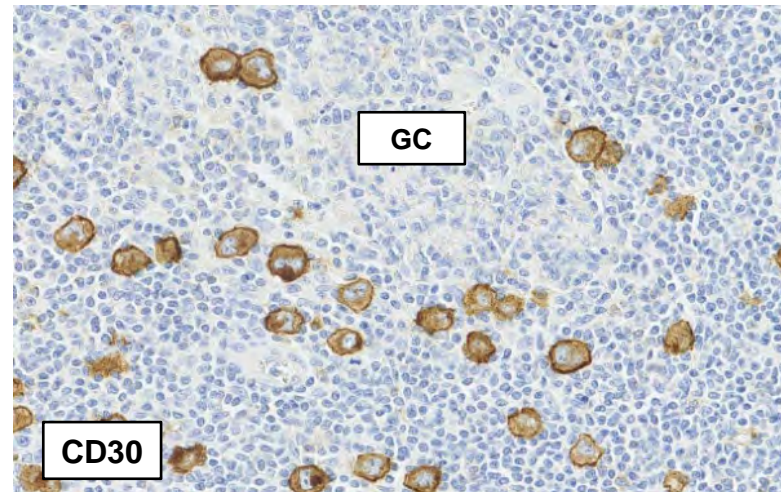
LH et involution des CGs : Lymphocyte-Rich cHL



- Les centres germinatifs (CG) résiduels sont le plus souvent décrits dans le sous-type **Nodular LRcHL** (*Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin Lymphoma*) :
 - Images de régression des CGs (microenvironnement PD1 (+/- CD8 TFH).
 - +/- hyperplasie des CGs : probable stade précoce avec aspect **“interfolliculaire”** .
- Différent de MC car architecture tumorale et destruction/colonisation des follicules.
- Cellules tumorales parfois peu atypiques :
 - aspect “Hodgkin” plus que “Sternberg” (profil IHC typique CD30+ ; CD15+/-; EBV+/-).



Anagnostopoulos et al, Blood 2000

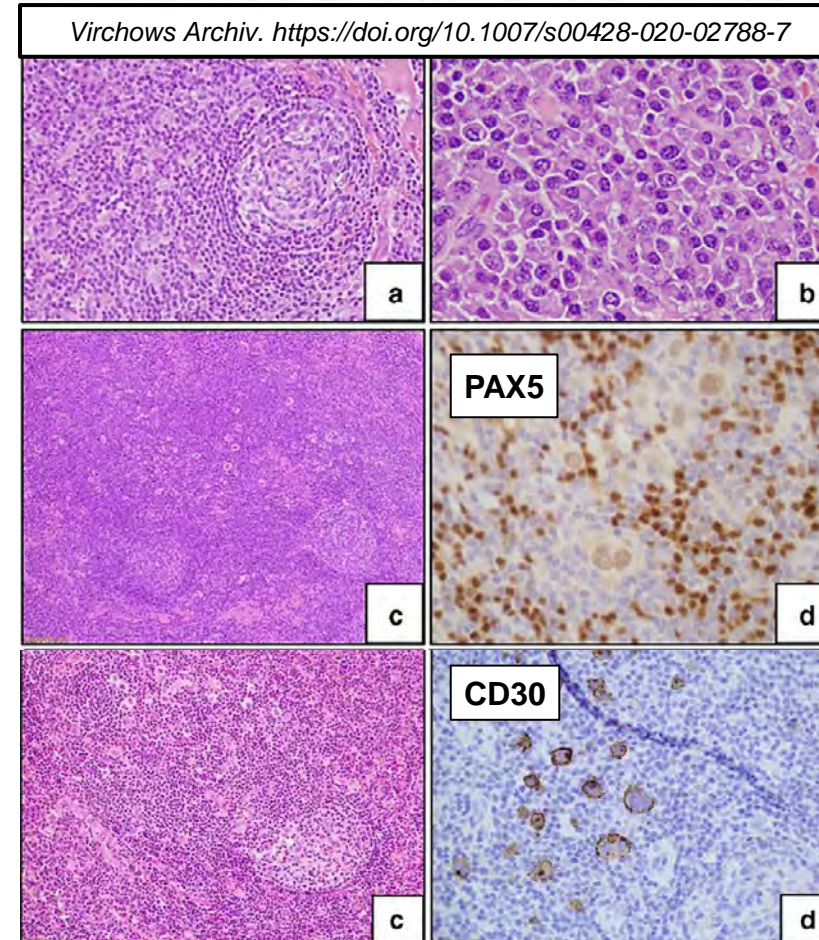


Le KS, Amé-Thomas P, Tarte K, Gondois-Rey F, Granjeaud S, Orlanducci F, Foucher ED, Broussais F, Bouabdallah R, Fest T, Leroux D, Yadavilli S, Mayes PA, Xerri L, Olive D. CXCR5 and ICOS expression identifies a CD8 T-cell subset with TFH features in Hodgkin lymphomas. Blood Adv. 2018 Aug

Association Maladie de Castleman et LH ?



- Cas rapportés <40 :
 - LHc “interfolliculaire” (2/3) (LRcHL?).
 - HHV8 neg.
- **La maladie de Castleman**
“Unicentric plasma cell variant (90 %)” :
 - Architecture bien préservée.
 - Fibrose focale et plasmocytose des aires interfolliculaires.
 - Follicules avec petits CG, et rares vaisseaux hyalinisés.
 - IL6 détectée dans cas testés.
- Au total :
 - **LH bien documenté mais peu convaincant pour MCU.**
 - (Seul 10 % des MCU sont de type plasmocytaire).



Association Maladie de Castleman et LH ?

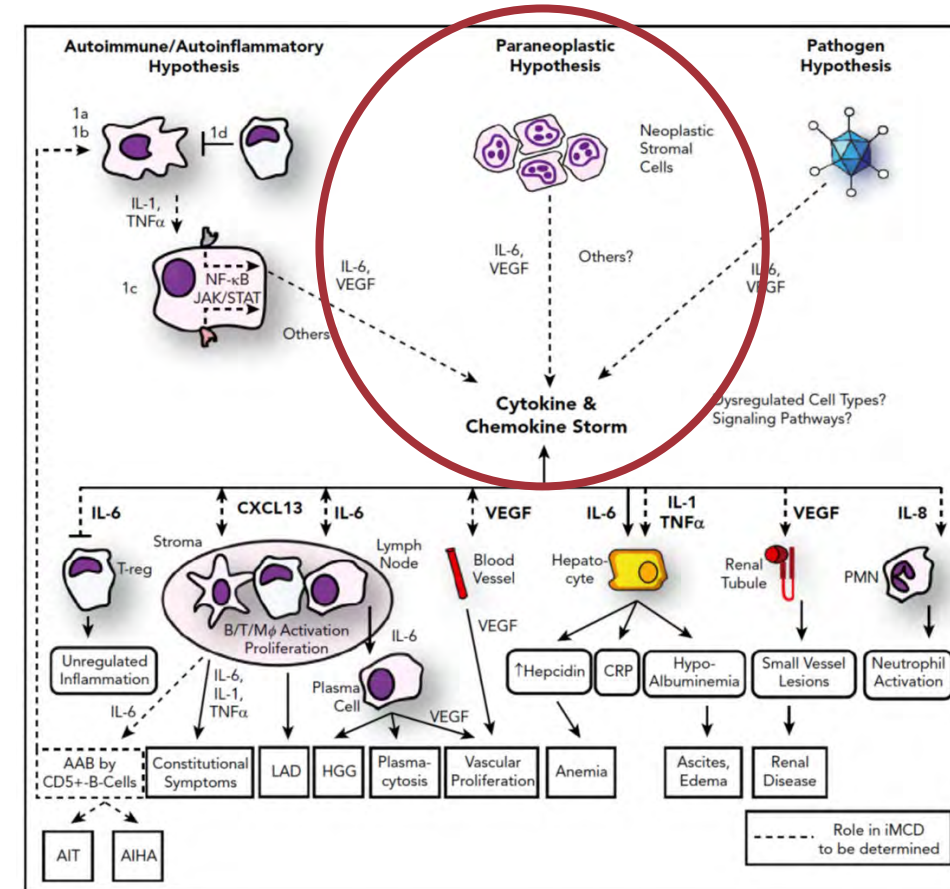


- Sécrétion d'interleukines par les cellules de Sternberg (IL6...) :
 - Induction d'un microenvironnement Castleman-like avec conséquences morphologiques identiques.
- À considérer comme une **pseudo-MC** unicentrique secondaire **paranéoplasique**.
- Question triviale car :
 - **Cause d'errance diagnostique** et de perte de chance pour le patient.

Notre cas : 6 diagnostics successifs

- ✓ Sarcoidose.
- ✓ Myelodysplasie.
- ✓ Mastocytose.
- ✓ Tuberculose.
- ✓ MC.
- ✓ LH (+/- MC).

- Traitement = anti-tumoral.



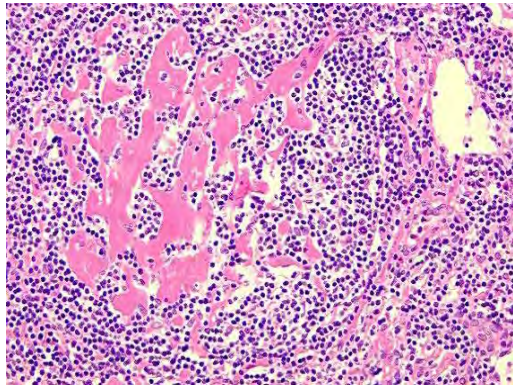
NOVEL INSIGHTS AND THERAPEUTIC APPROACHES IN iMCD

© blood* 29 NOVEMBER 2018 | VOLUME 132, NUMBER 22 2325

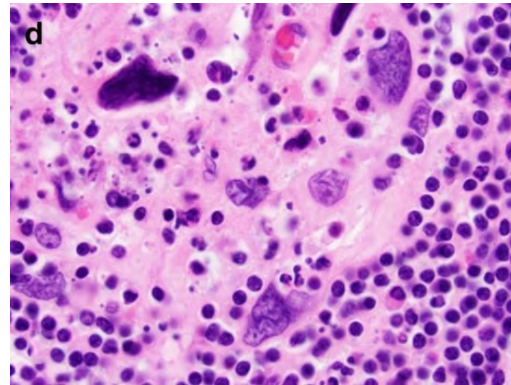
Lymphomes d'aspect pseudo-MC



- Lésions “Castlemanoides” minimales associées à d'autres lésions lymphoïdes (adénites) :
 - Nécessité d'une **évaluation quantitative** des lésions de type MC (grade de 1 à 5 selon Blood 2017).
- Aspects pseudo-MC des lymphomes :
 - **Lymphomes folliculaires**, LZM, LAI.
- Atypies possibles dans des cellules folliculaires dendritiques (CFD) dans la MCU (CD30 négatif) :
 - MCU = clonal (équivalent bénin du sarcome à CFD ?).
 - Mutations PDGFRB détectées dans 20 % MCU variant HV : pathogénèse différente de la MCM.



LF



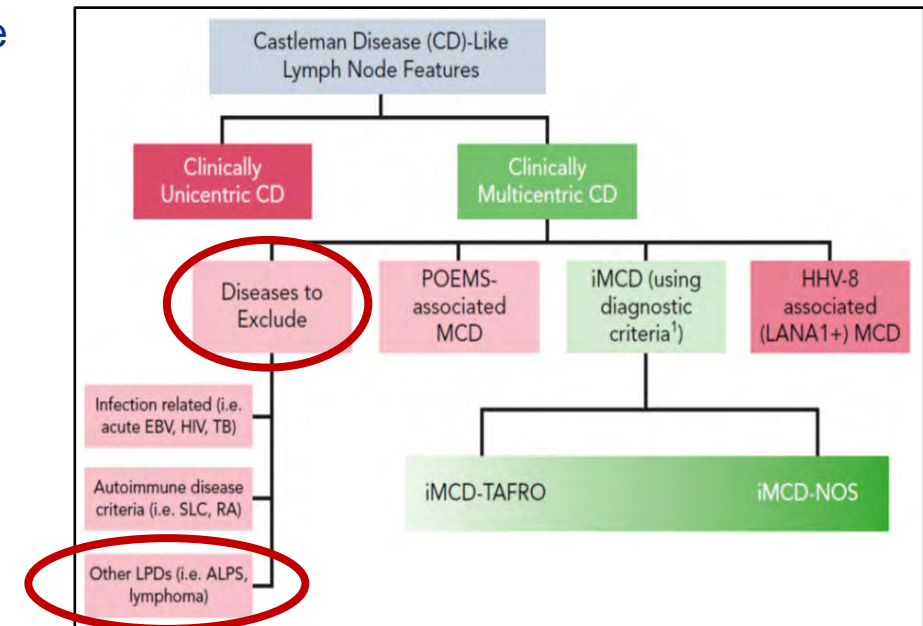
From *Dysplastic follicular dendritic cells in hyaline-vascular Castleman disease: a rare occurrence creating diagnostic difficulty*

Pathology International, Volume: 66, Issue: 9, Pages: 535-539

Take home messages



- **Eliminer un lymphome** avant de porter un diagnostic de MC (surtout le LH).
- **Les lésions de type MC et de LH associées** dans un même site sont probablement un **phénomène paranéoplasique** plutôt qu'une véritable MC.
 - **Traitement : chimiothérapie**
- **Le LH est un grand simulateur :**
 - **Polymorphisme clinico-biologique.**
 - Signes généraux/inflammatoires, IL6, granulomes, quantiferon+, iDR +, hyperplasie médullaire, etc.
 - **Morphologie trompeuse** du sous type **NLRcHL**.
 - Architecture +/-préservée ou interfolliculaire.
 - Cellules de Hodgkin proches d'immunoblastes.





Cas Clinique n°5

Pr Laurent MARTIN, Service de Pathologie, CHU Dijon, DIJON



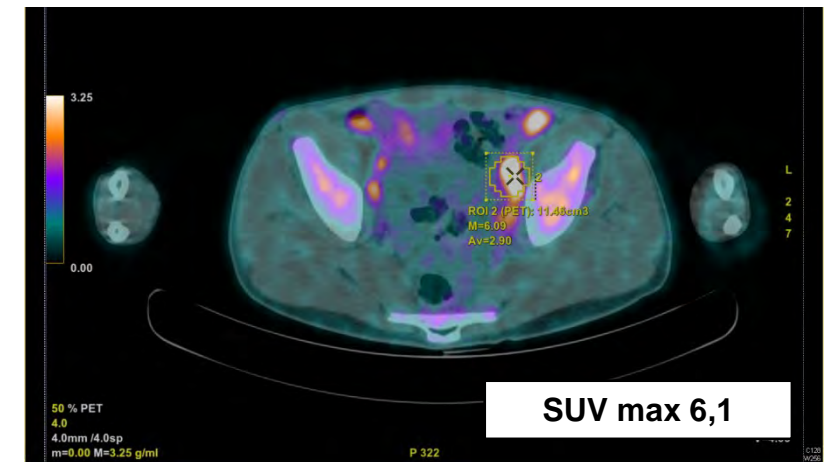
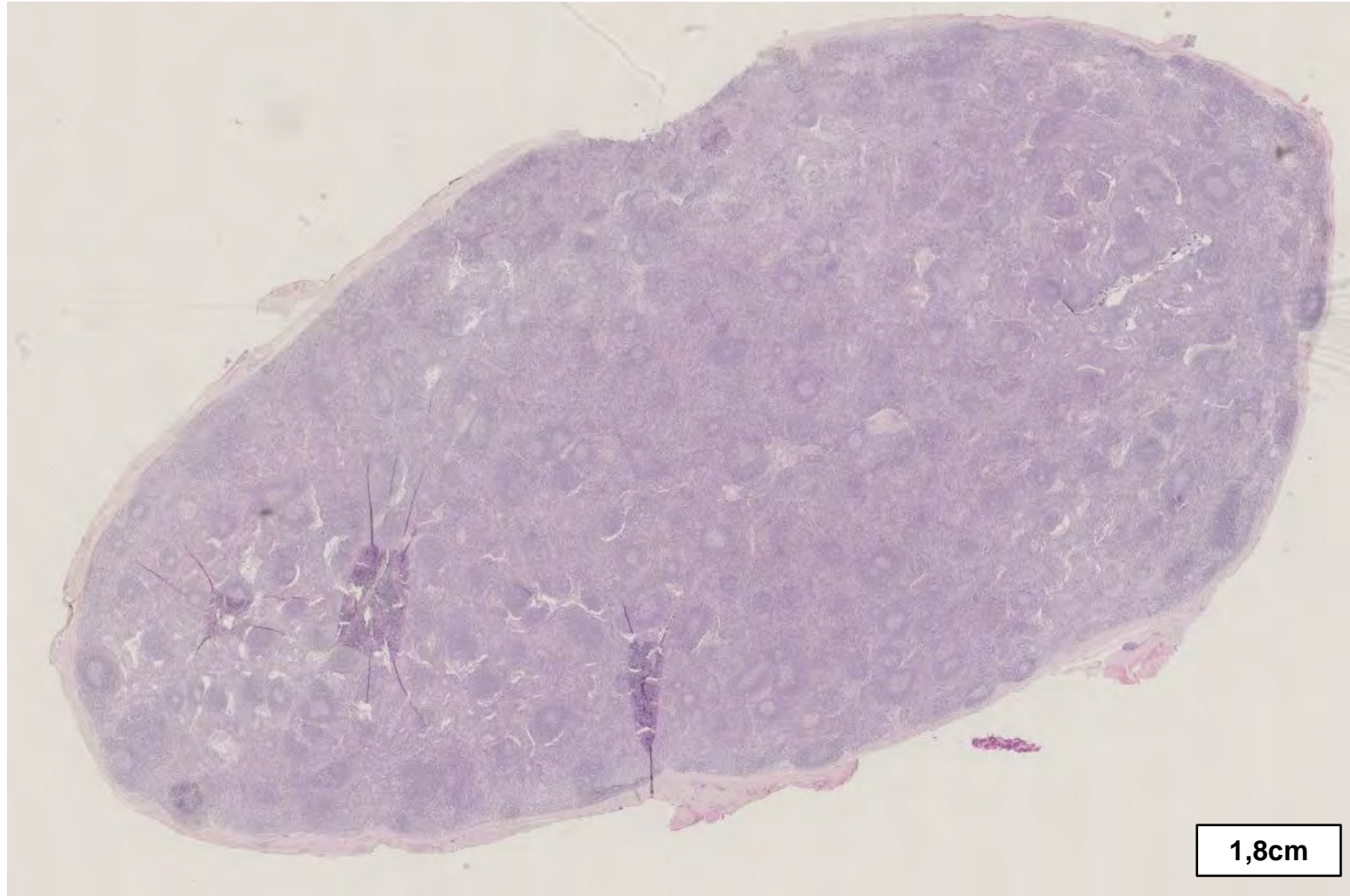
Présentation clinique



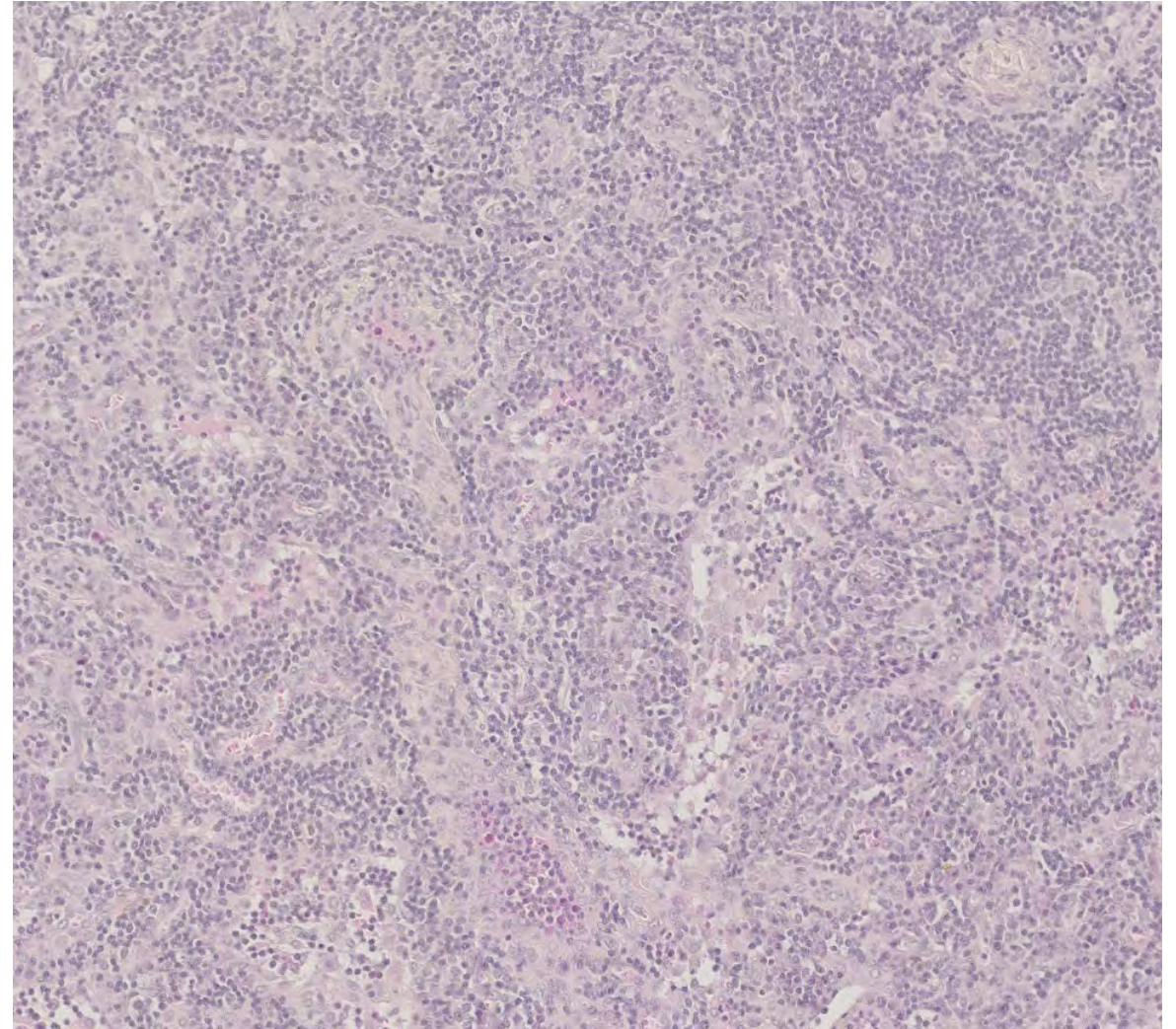
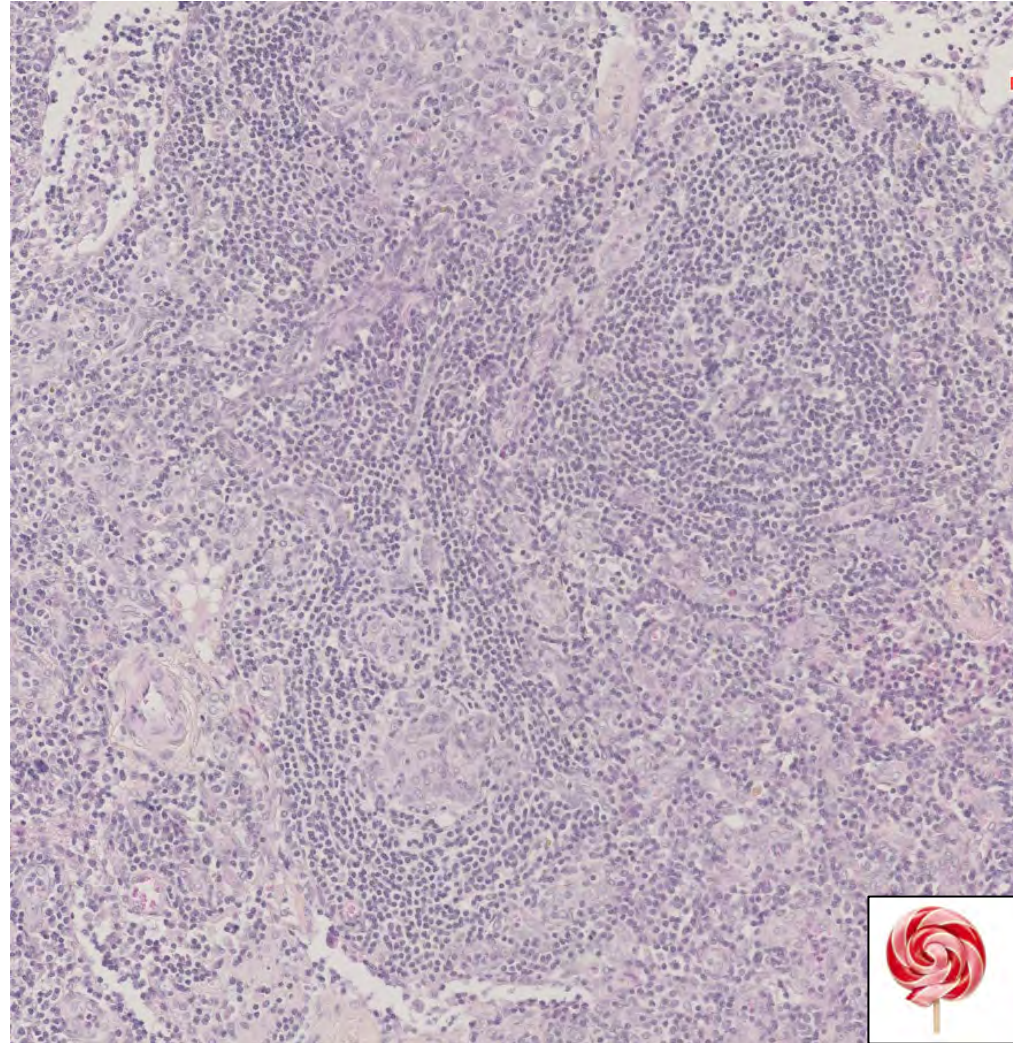
M. M, 17 ans

- Histoire de la maladie
 - Asthénie, **fièvre**, douleurs musculaires et sueurs nocturnes (évolution sur 6 mois).
 - Multiples adénopathies sus et sous diaphragmatiques.
 - **Hépto-splénomégalie** (flèche splénique 19 cm).
 - **Epanchement pleural et ascite**.
 - Anémie (10,4 g/dl), **thrombopénie** (50 G/l), hypo-albuminémie (20 g/l), VS=76 et CRP=138 (N<3,2).
 - Bilan infectieux (HHV8, HIV, HCV, HBV, EBV) et auto-immun (ACAN, ANCA) négatif.

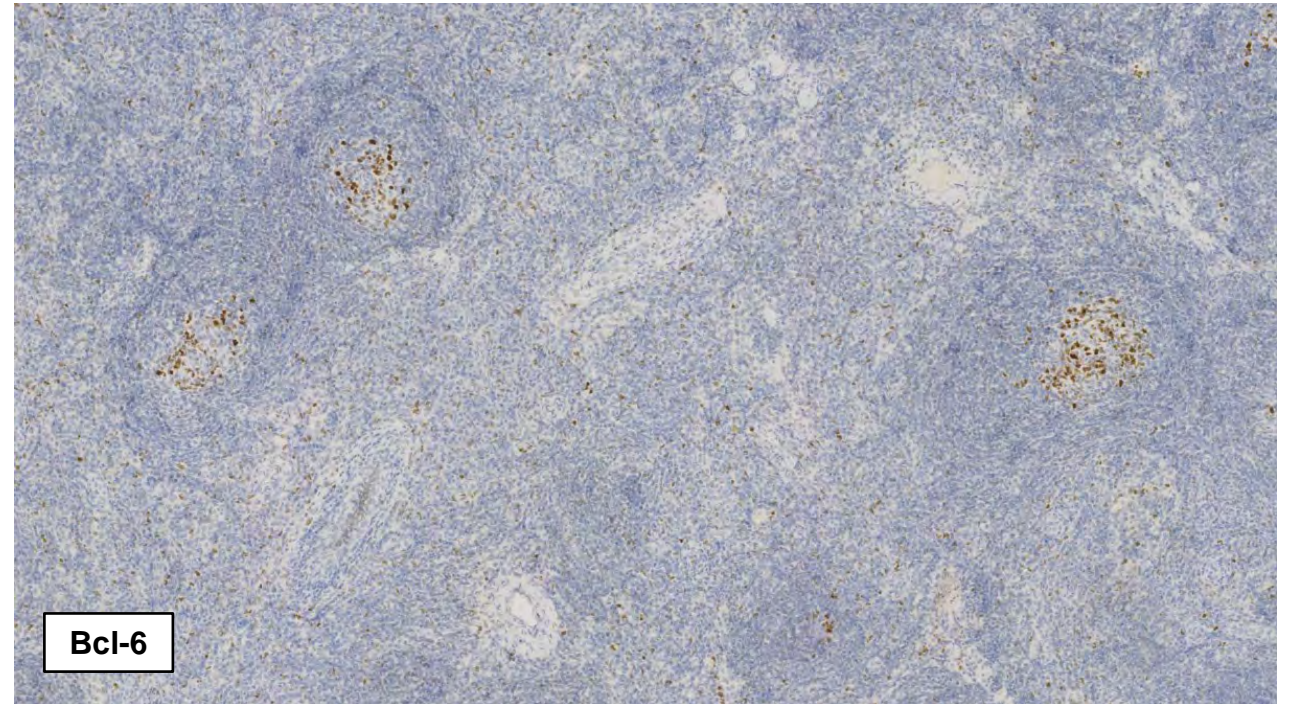
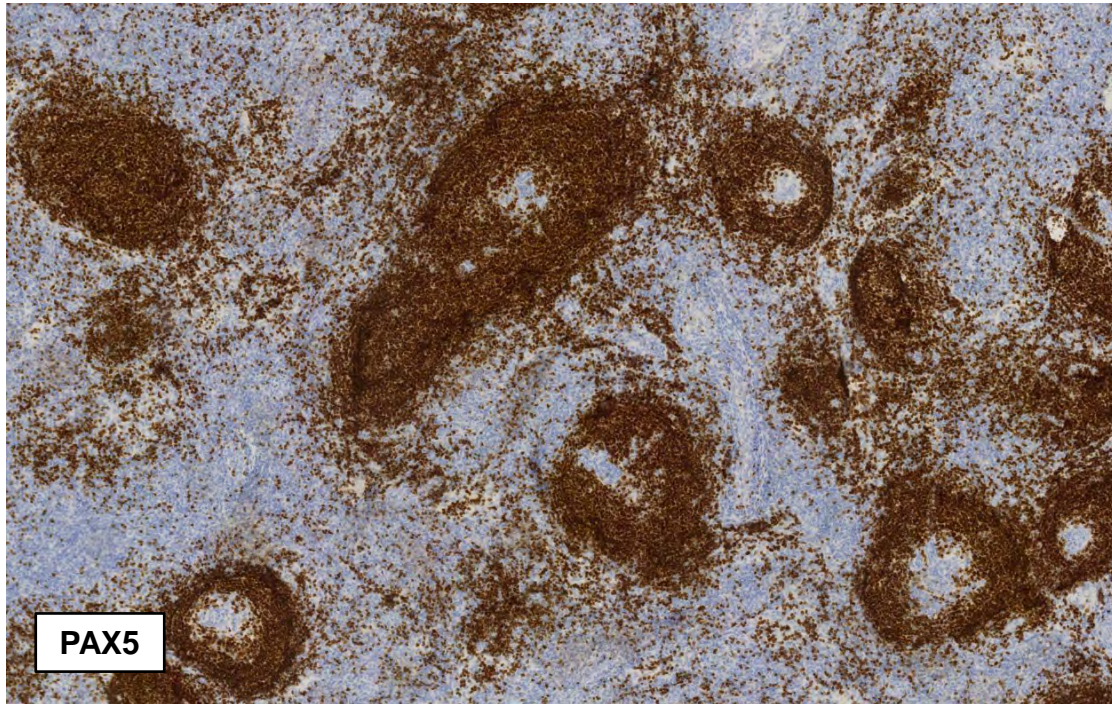
Biopsie exérèse d'un ganglion iliaque externe gauche



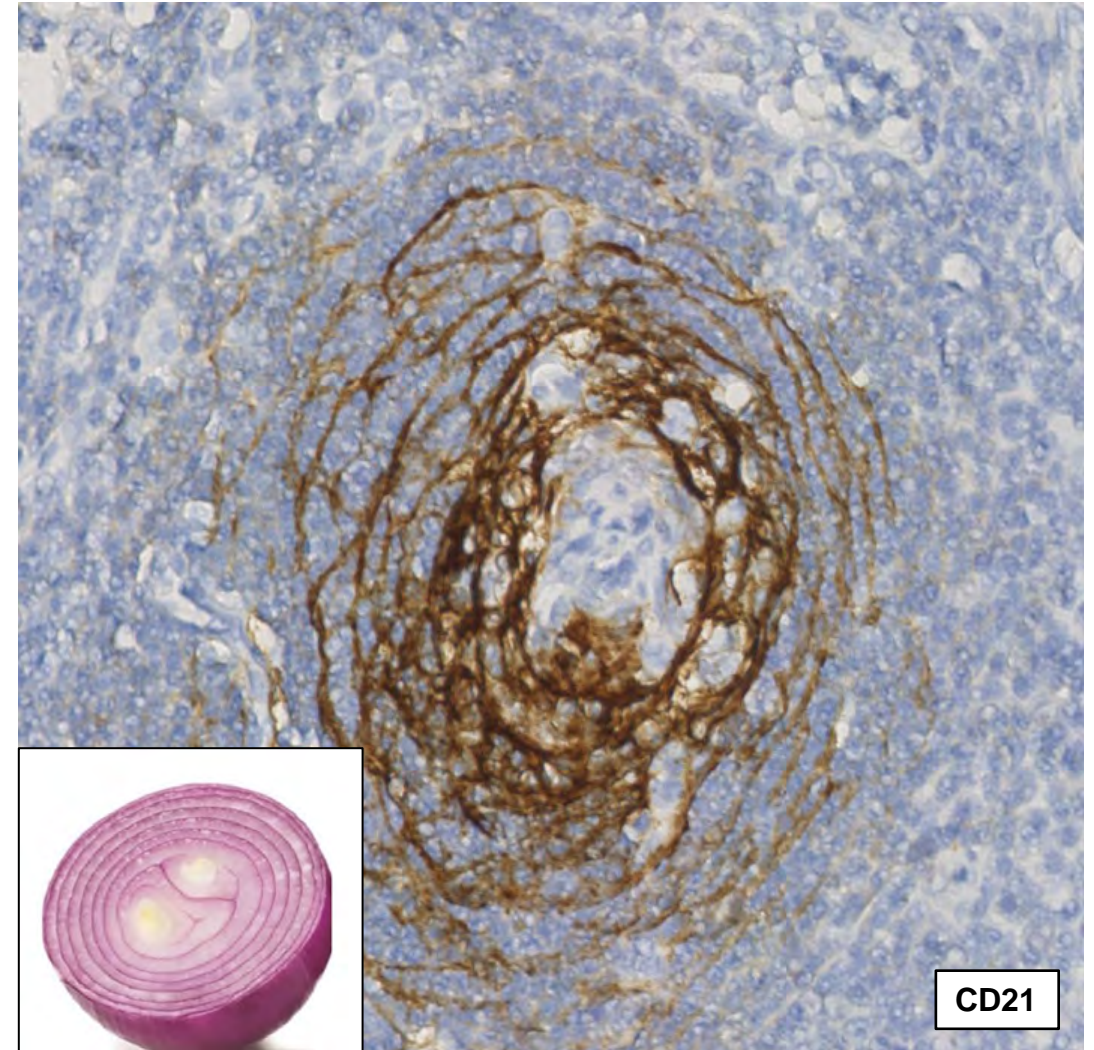
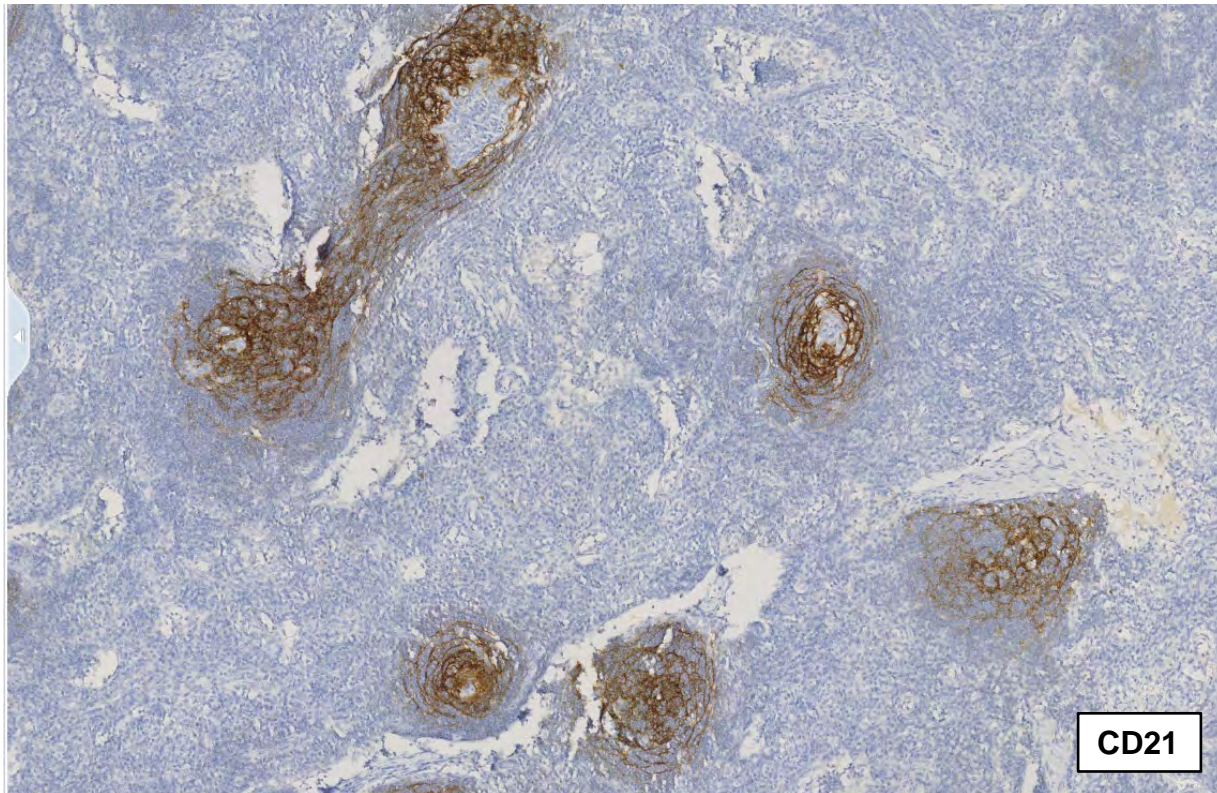
Des centres germinatifs “atrophiques”



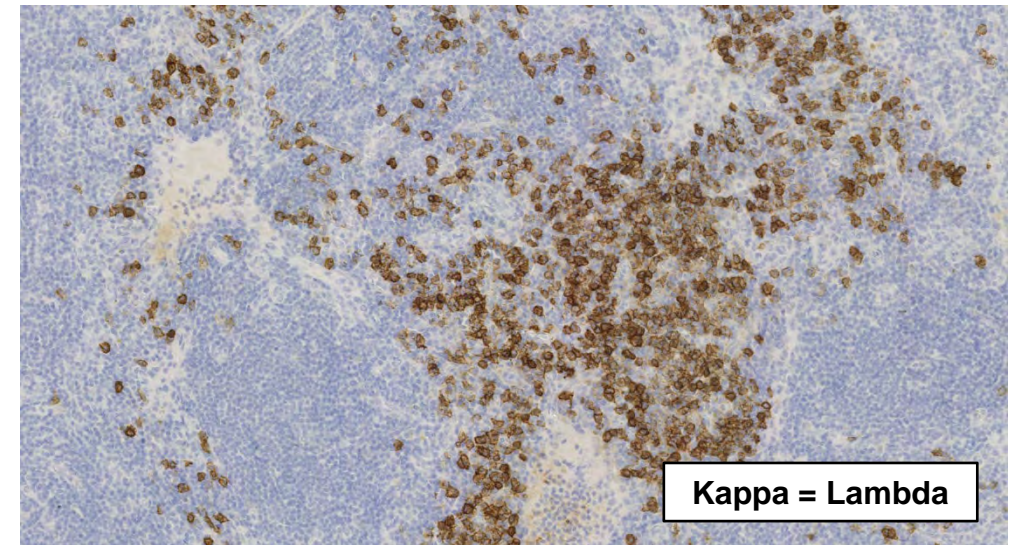
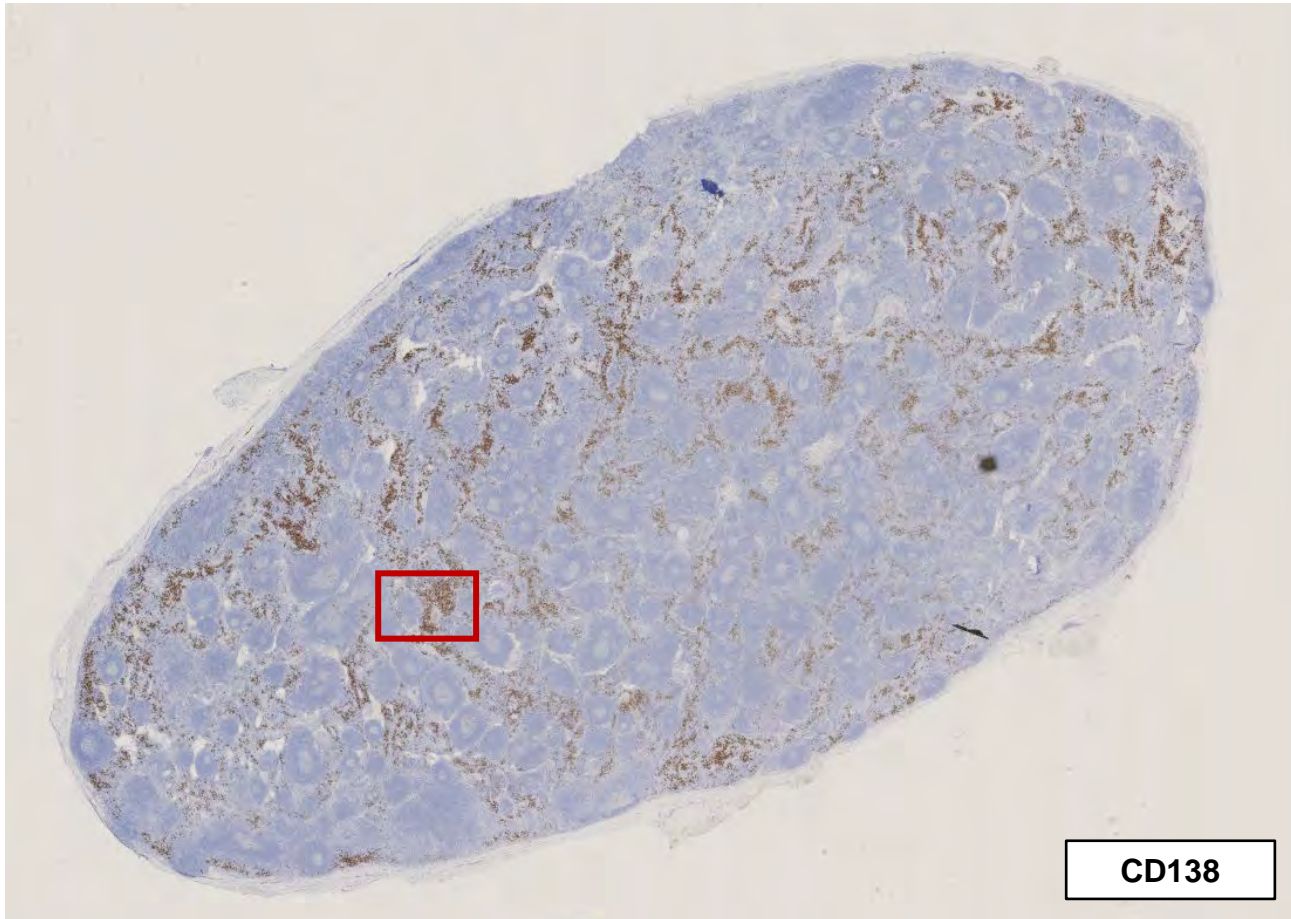
Une lympho-déplétion



Une hypertrophie des cellules dendritiques folliculaires



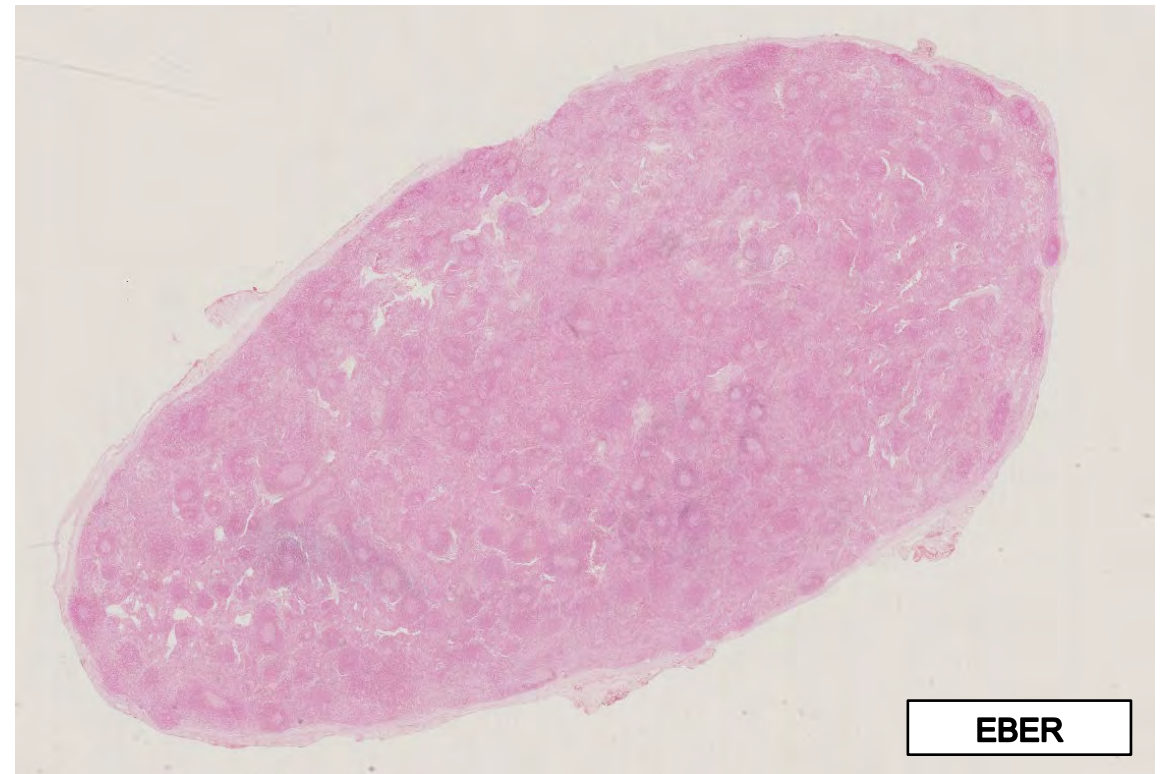
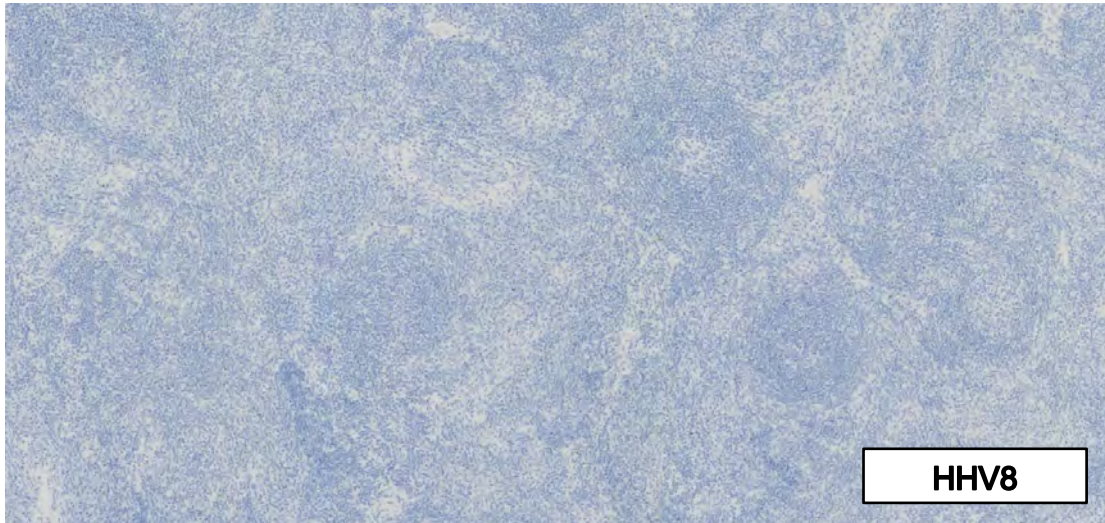
Une plasmocytose polyclonale modérée



Sans agent pathogène



- CMV négatif.
- HSV négatif.
- Absence de cellule sternbergoïde CD30+.
- Absence d'excès de plasmocyte IgG4+.



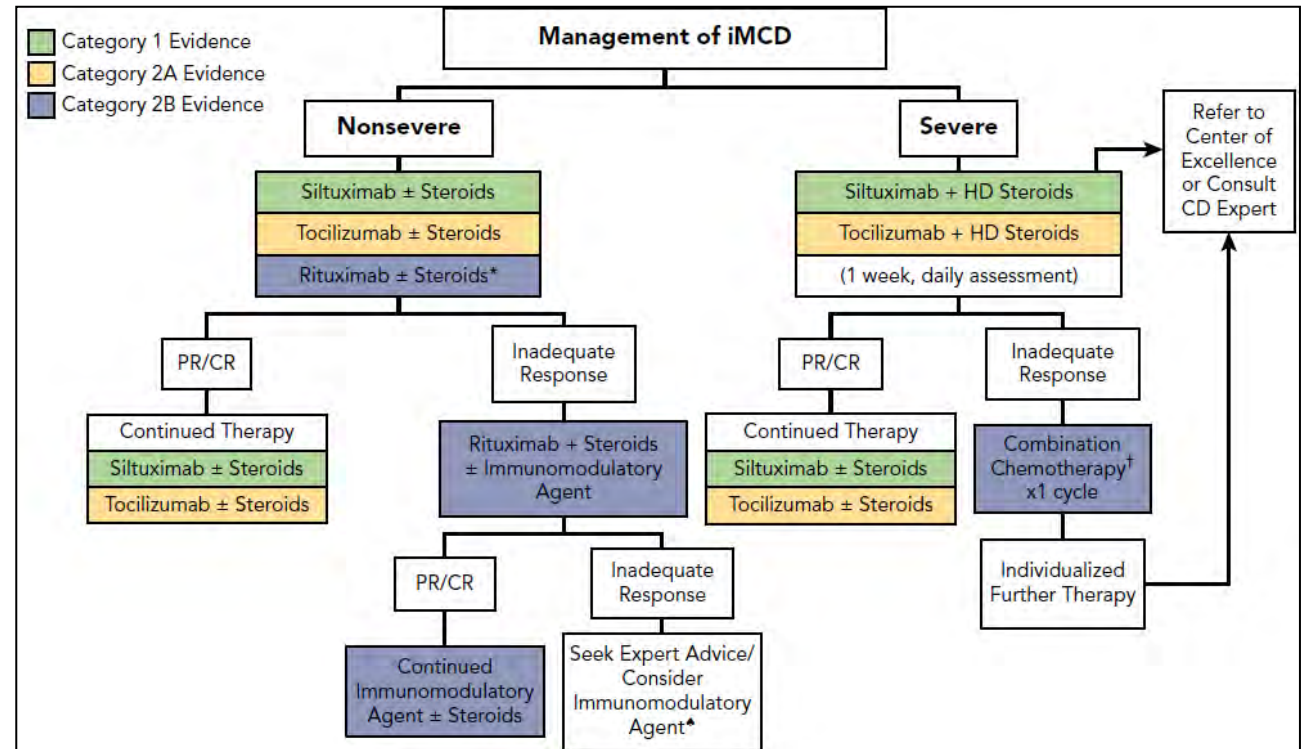
Diagnostic retenu



**Maladie de Castleman multicentrique idiopathique HHV8-
avec syndrome TAFRO.**

Le syndrome TAFRO

- **T**hrombopénie.
- **A**nsarque.
- **F**ièvre.
- Myélofibrose
(*Reticulin fibrosis*).
- **O**rganomégalie.
- Taux IL-6 = 13 pg/ml.
- Taux VEGF = 142 pg/l.
(**VEGF > IL-6**)



Van Rhee et al, Blood 2018, 129: 1646-57

Le syndrome TAFRO – Des lésions histopathologiques évocatrices



- Atrophie des centres germinatifs avec manteau expansif.
- Hyperplasie du réseau de cellules dendritiques folliculaires.
- Augmentation de la vascularisation des centres clairs et des zones inter-folliculaires.
- Plasmocytose polyclonale modérée...

...sans lésions évoquant une autre pathologie

Le syndrome TAFRO répond aux critères diagnostiques



- Critères majeurs :
 - **Atrophie des centres germinatifs avec prédominance de FDC.**
 - **Hyperplasie vasculaire.**
 - **Plasmocytose polyclonale inter-folliculaire en nids.**
 - Hyperplasie des centres germinatifs.
 - **Ganglion >1 cm (>2 aires ganglionnaires).**
- Critères mineurs :
 - Biologiques (**CRP, anémie, thrombopénie, hypo-albuminémie, insuffisance rénale, hypergammaglobulinémie**).
 - Cliniques (**sueurs, fièvre, asthénie, perte de poids, organomégalie, anasarque, papules, pneumopathie interstitielle**).

Deux critères majeurs de grade 2 ou 3 et au moins deux critères mineurs.

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

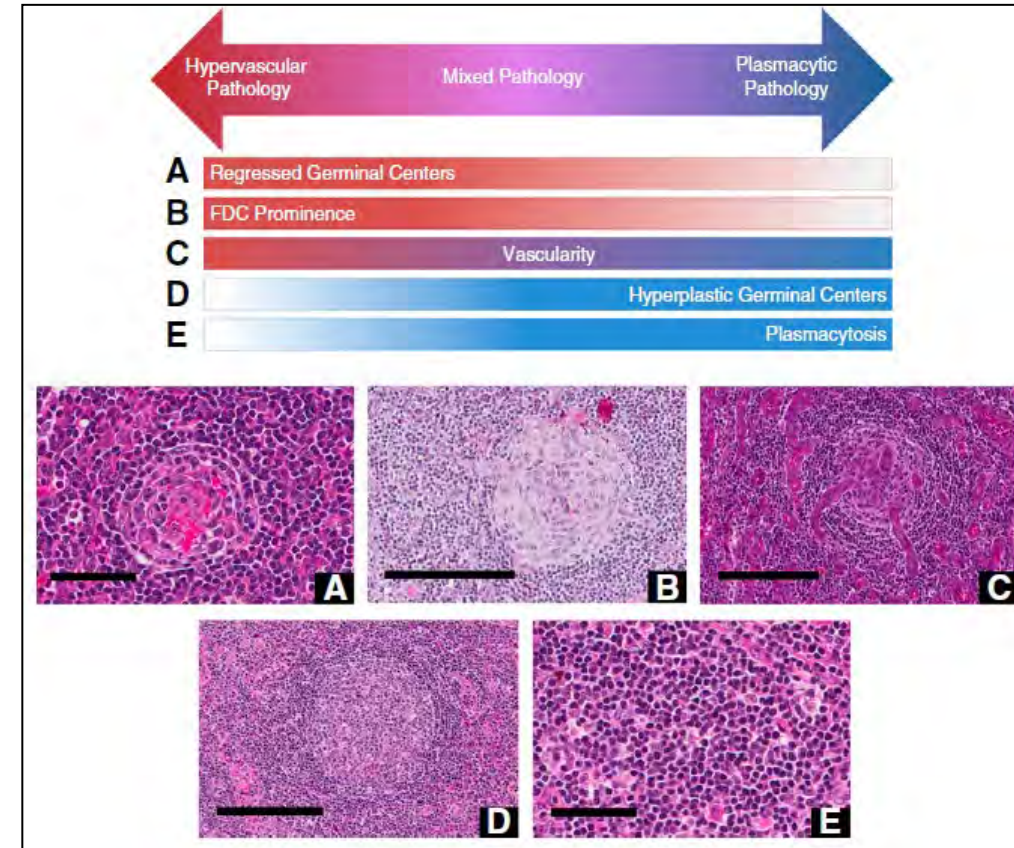
Figure 3. Grading of pathologic features seen in IMCD. The following images are examples of the respective grades for each histopathologic feature. Deidentified lymph node slides were obtained prestained with hematoxylin and eosin from Janssen Pharmaceuticals and scanned using an Aperio CS scanner (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) at 20×/0.75NA Plan Apochromat. Images were captured using Aperio ImageScope and enhanced to 300 dpi using Photoshop. Bars represent 500 μm (A,D), 80 μm (B), 200 μm (C), 60 μm (E). (A) Regressed/atrophic germinal centers. (B) Follicular dendritic cell prominence. (C) Vascularity. (D) Hyperplastic germinal centers. (E) Plasmacytosis.

Fajgenbaum et al, Blood 2017, 129: 1646-57

Take home messages



- Établir un **diagnostic d'élimination** est fondamental.
- Il est important **d'associer les critères cliniques, biologiques et histopathologiques**.
- La **physiopathologie (IL6, VEGF)** est également à ne pas négliger.



Fajgenbaum et al, *Blood* 2017, 129: 1646-57