

Reporte de caso

Hugo Ricardo Belli Mendoza,¹
Elvis Cauich Estrella,¹ Giovanni
Alejandro Cih Ojeda,¹
Jacqueline Ruiz Granado,²
Maria Valeria Jiménez Baez³

¹Ciclos Clínicos. Instituto mexicano del seguro social. Hospital General Regional No. 17 Cancún Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México.

²Departamento de neurología. Instituto mexicano del seguro social. Hospital General Regional No. 17 Cancún Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México.

³Coordinación de Investigación en Salud. Instituto mexicano del seguro social Delegación Estatal en Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México

Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Castleman: Reporte de caso

Neurological manifestations of Castleman disease: A case report

Resumen

Introducción: La Enfermedad de Castleman (EC) es una entidad rara que se caracteriza por la proliferación no tumoral del tejido linfático, se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y a cualquier edad, sin embargo predomina entre la tercera y quinta década de la vida. No hay evidencia histológica de afectación directa al sistema nervioso central (SNC), no obstante, se ha demostrado la presencia de masas, así como infiltración de leptomeninges que pueden manifestarse con cuadros de miastenia gravis, disartria, afasia, crisis comiciales e incluso coma.

Reporte de caso: Hombre de 51 años de edad, que acude al servicio de urgencias por presencia de hemiparesia fasciocorporal izquierda de dos semanas de evolución, es valorado por el servicio de neurología, se indica RM y angio RM de encéfalo, la cual muestra oclusión de la arteria carótida interna derecha, diagnosticándose con infartos múltiples con trombosis de toda la carótida interna derecha/leptomenignitis, probablemente secundario a EC. Se inicia tratamiento con deflazacort, estatinas, antiagregantes plaquetarios y rehabilitación física, obteniendo mejoría progresiva,

Conclusiones: El pronóstico de la EC es grave sin tratamiento, por lo que es necesario hacer el diagnóstico de primera instancia, las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son infecciones, insuficiencia renal y neoplasias.

Palabras clave

Castleman, hialino vascular, leptomenignitis, padecimiento infoproliferativo.

Abstract

Introduction: Castleman disease (CD) is a rare entity characterized by non-tumoral proliferation of lymphatic tissue, that occurs with equal frequency in both sexes and at any age, however, it prevails between the third and fifth decade of life. There is no histological evidence of direct involvement to the central nervous system (CNS); however, it has been demonstrated the presence of masses and infiltration of the leptomeninges, as well as myasthenia gravis, dysarthria, aphasia, epileptic seizure and coma.

Case report: A 51-year-old male arrived to the emergency room with a two-weeks history of left hemiparesis. The patient was evaluated by the Neurology service, and an angio-MRI showed right internal carotid artery occlusion and multiple infarcts possibly secondary to Castleman disease, associate with right leptomeningitis. The patient was initiated on deflazacort, statins, antiplatelets and physical rehabilitation achieving progressive improvement.

Conclusion: The prognosis of the disease is serious without treatment. The most frequent causes of death in these patients are infections, renal insufficiency and malignancies.

Keywords

Castleman, disorder lymphoproliferative, hyaline-vascular, leptomeningitis

Correspondencia:

Hugo Ricardo Belli Mendoza.

Región 230, Manzana 22, Lote 8, Calle 62, C.P. 77516 Cancún, Quintana Roo

Correo: bell0788@hotmail.com

Tel. (998) 8925757

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC) fue descrita por primera vez por Benjamin Castleman en los años 50, es una entidad rara caracterizada por la proliferación no tumoral del tejido linfático (también llamada hiperplasia ganglionar angiofolicular benigna o hiperplasia gigantónodular linfoide benigna).¹ Se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y a cualquier edad, predominantemente entre la tercera y quinta década de la vida y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, aunque mayoritariamente en el tórax (70%), seguido del cuello (15%) y el abdomen-pelvis (15%).^{1,2} La etiología aun es desconocida, sin embargo se sabe que intervienen múltiples factores biológicos asociados, como inflamación crónica, inmunodeficiencia, autoinmunidad, valores elevados de IL-6 y presencia de herpevirus-8 asociado al sarcoma de Kaposi.^{2,3}

Reporte de caso

Hombre de 51 años de edad sin antecedentes personales patológicos de importancia, el cual acude a consulta externa de su unidad de medicina familiar porque refiere sentirse muy cansado, presencia de fiebres no cuantificadas ocasionales y pérdida de peso de forma espontánea (7 kilos en 6 meses). Acudió a consulta a nivel particular en donde le realizaron estudios de laboratorio los cuales reportaron: Hb 17.0 g/dL, plaquetas 356,000 K/uL, leucos 6,900 mm³, glucosa 93 mg/dL, urea 28 mg/dL, creatinina 1.1 mg/dL, ácido úrico 6.5 mg/dL, colesterol total 110 mg/dL, triglicéridos 212 mg/dL y EGO sin datos patológicos. También se le realizó un USG abdomino-pélvico que reportó la presencia de adenomegalias en ambas regiones inguinales. A la exploración física se encuentran signos vitales dentro de parámetros normales, cardiorrespiratorio sin compromiso, gastrointestinal y urinario normal. Se logra palpar cadena ganglionar en región inguinal de predominio en ingle derecha. Resto de

la exploración física sin anormalidades. Motivo por el cual se realiza su referencia al servicio de cirugía general con diagnóstico de linfadenitis inguinal para descartar cáncer linfático y se sugiere estudio histopatológico de adenomegalias para descartar cáncer. Un mes después se realiza estudio de biopsia e inmuno-histoquímica de ganglio linfático inguinal con reporte de CD20 positivo en linfocito B, CD3 positivo en linfocito T, BCL2 positivo en linfocito B y T, CD23 positivo en células dendríticas foliculares hiperplásicas, HHV8 negativo y diagnóstico histopatológico de ganglio linfático con hiperplasia folicular linfoide y transformación vascular de senos en el cual se concluye como datos compatibles con EC. Un mes después es valorado por el servicio de oncología el cual hace la referencia al servicio de hematología para estudio y tratamiento, y sugiere TAC de cuerpo completo. Se realizó TAC de cráneo, tórax, abdomen y pelvis el cual reporta presencia de ganglios en retro peritoneo y ambas regiones inguinales, atelectasia basal izquierda y presencia de adenomegalias a nivel cervical y 3 meses después se realiza gammagrafía el cual sale negativo para actividad tumoral.

Ante el diagnóstico de EC de tipo multicéntrico es ingresado para recibir tratamiento quimioterápico (esquema R-CEOP/ rituximab), presentando buena evolución, motivo por el cual es egresado a domicilio por mejoría clínica.

Al mes de su egreso, reingresa al hospital por el servicio de urgencias por presencia de cuadro de hemiparesia fasciocorporal izquierda con dos semanas de evolución en donde es valorado por neurología. La RM y angio-RM de encéfalo mostró presencia de oclusión de la arteria carótida interna derecha desde el segmento cervical (*Figuras 1 y 2*), el cual concluye diagnóstico de infartos múltiples en territorio carotídeo derecho, por probable vasculitis con trombosis de toda la carótida interna derecha/leptomenigitis probablemente secundario a EC (*Figura 3*). Se inicia tratamiento con deflazacort, estatinas, antiagregantes plaquetarios y rehabilitación física con mejoría progresiva y a la exploración física recuperación de la fuerza

muscular de miembro superior izquierdo proximal 3/5 escala de Daniels, miembro inferior izquierdo proximal 4/5 y distal 3/5, motivo por el cual es

egresado por mejoría se continua con el manejo establecido por neurología y hematología.

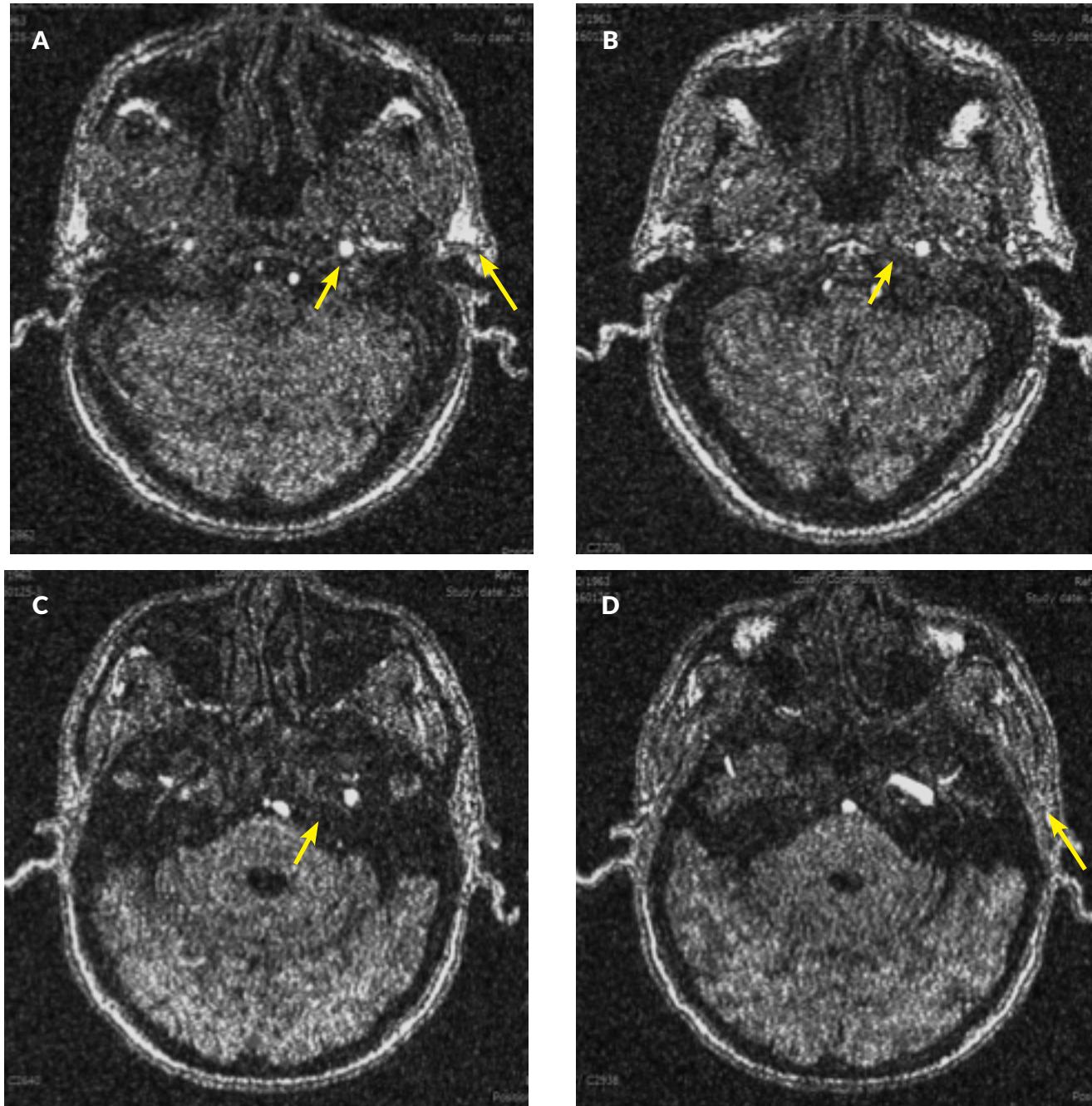


Figura 1. Angiorresonancia cerebral en tiempo en vuelo (TOF, por sus siglas en inglés) (A). Se observa zonas hiperintensas que corresponden a las arterias carótidas comunes izquierda y derecha respectivamente (B). Presencia de tejido linfoproliferativo que condiciona a observar la arteria carótida común derecha heterogénea (C). Se observa ausencia de arteria carótida derecha (D). Se observa inicio del polígono de Willis en sus componentes izquierdos con ausencia de los derechos.

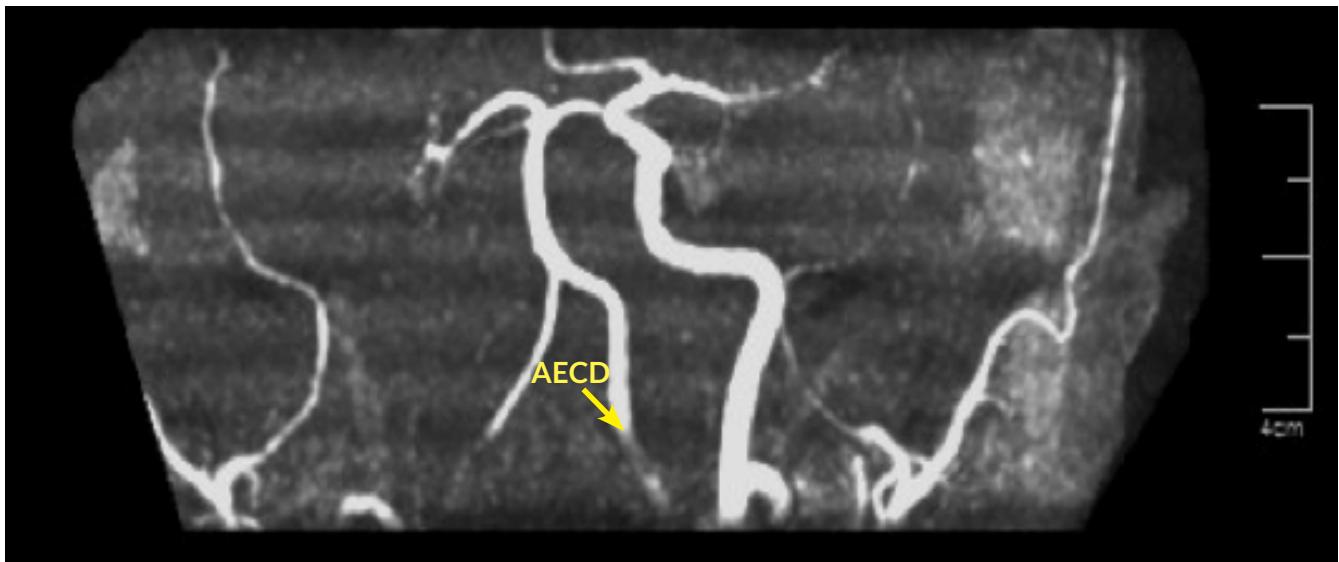


Figura 2. Angiorresonancia 3D. Se observa ausencia de señal de la arteria carótida interna derecha, identificando adecuadamente la arteria carótida externa (ACED) ipsilateral y llenado adecuado de la arteria carótida interna y externa contralateral.

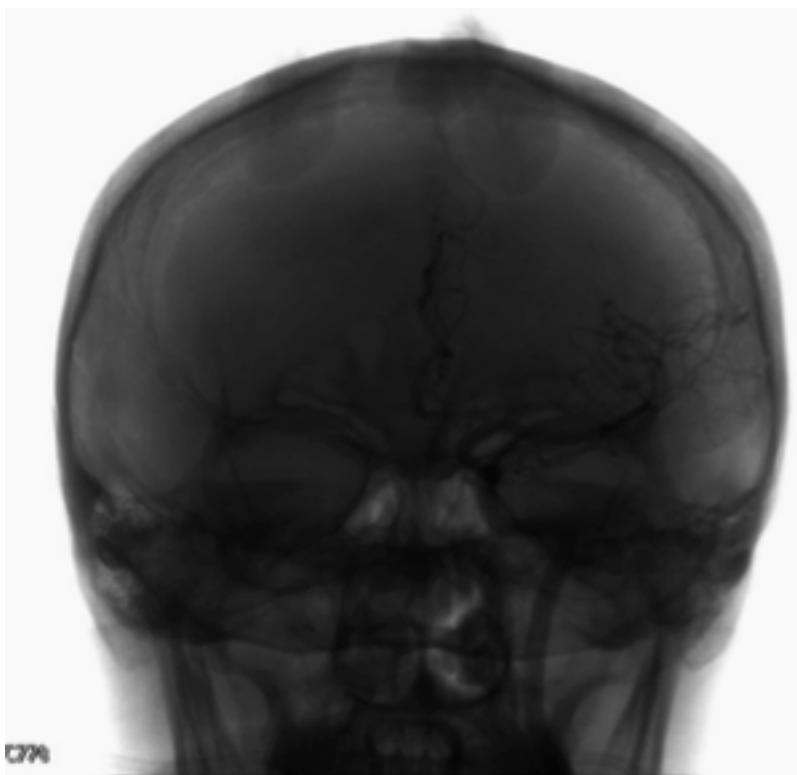


Figura 3. Arteriografía en proyección AP. Se observa adecuada opacificación de la arteria carótida interna izquierda y sus ramas sin observar medio de contraste en el lado derecho.

Discusión

La EC es una patología hematológica rara, a pesar de estar descrita en la literatura médica, aun se puede observar un sesgo en los casos que se comunican debido a que no existen estudios referentes a esta entidad en Latinoamérica y con esto se plantea la problemática del diagnóstico oportuno.³ Aunque comparte ciertas similitudes con los linfomas, es importante no considerarlo cáncer, sino más bien un desorden linfoproliferativo, donde existe un sobre crecimiento anormal de las células del sistema linfático.⁴ Se presenta en ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, predominantemente entre los 30 y 50 años de vida, grupo etáreo que corresponde con los datos del caso clínico, así mismo la literatura refiere que el sitio principal de desarrollo linfoproliferativo es la región torácica (70%), no obstante su localización puede variar y presentarse en la región cervical (15%) y región abdomino pélvica (15%) y en menor proporción en sitios extra linfáticos (meninges, pulmón, glándulas parótidas, páncreas y músculo) las cuales también coinciden con los hallazgos de la exploración física y de los estudios de gabinete.^{5,6}

Flendring y Schillings fueron quienes describieron por primera vez patrones histológicos característicos de esta entidad, pero posteriormente fueron redefinidos por Keller y cols. los cuales se clasifican con base a su descripción histopatológica en: hialino-vascular, de células plasmáticas, mixta, y recientemente se agrega la asociada a herpes virus 8 (plasmablástica) ^{3,7} y en base a la extensión local del nódulo linfático: unicéntrica que representa el 90% de los casos y que abarca únicamente un ganglio linfático, generalmente es benigno, y suele corresponder al tipo hialino vascular, aparece comúnmente a adultos jóvenes, y la mayoría están asintomáticos.⁶ La forma multicéntrica representa menos del 10% de los casos y aparece mayormente en adultos mayores y asociada a la variedad de células plasmáticas con adenopatía múltiple generalizada y manifestaciones sistémicas: fiebre, diaforesis nocturna, adinamia, hiporexia y pérdida de peso, anormalidades inmunológicas y

hematológicas como anemia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, y esplenomegalia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, alteración de las pruebas de función hepática e hipoalbuminemia, o acompañarse de síntomas pulmonares: tos, disnea o hemoptisis, así como lesiones cutáneas. En casos graves es posible encontrar ascitis, derrame pleural y edema distal de las extremidades.^{5-6,8} En el presente caso clínico los datos coinciden con las manifestaciones sistémicas de la forma multicéntrica. En los pacientes con VIH-SIDA (virus de inmunodeficiencia adquirida - síndrome de inmunodeficiencia adquirida) existe la posibilidad de una asociación de sarcoma de Kaposi y EC, el hallazgo del herpevirus-8 está presente en más del 95% de las lesiones de EC de células plasmáticas en pacientes VIH positivos, y en 40% de los pacientes VIH negativos, por lo que se recomienda realizar las pruebas serológicas para VIH y excluir la posibilidad en todo paciente considerado en este diagnóstico.^{2,3,9} Aunque no existen datos estadísticos del pronóstico de la enfermedad, en un estudio Talat y Schulte reportaron que la supervivencia libre de enfermedad a 3 años para la enfermedad multicéntrica de células plasmáticas es de 47% y en los pacientes VIH positivo de 27.8% de los cuales todos fueron exclusivamente de presentación multicéntrica, además de que en este tipo de pacientes las opciones terapéuticas con quimioterapia deben usarse con mayor precaución debido a los efectos secundarios de estos fármacos y el incremento del riesgo de infecciones en pacientes VIH positivos.^{2,5,9-10}

Al ser un trastorno infrecuente, existe poca información acerca de su epidemiología, y su incidencia es desconocida por lo tanto el diagnóstico dependerá en gran parte de un alto grado de sospecha, mismo que deberá incluirse como diagnóstico diferencial de la presencia de cualquier masa linfoproliferativa de los lugares de localización frecuentes, ya que no existen hallazgos clínicos o radiológicos específicos, el diagnóstico definitivo es histopatológico.⁸ El presente caso se diagnosticó mediante histopatología e inmunohistoquímica en cual reporto positividad

a CD20 en linfocitos B, CD3 en linfocitos T, BCL2 en linfocitos B y T, CD23 en células dendríticas foliculares hiperplásicas, negativo a HHV-8 y con diagnóstico histopatológico de ganglio linfático con hiperplasia folicular linfoide y transformación vascular de senos.

El tratamiento de elección en la forma unicéntrica es la resección quirúrgica completa, curativa en la mayoría de los casos, existen otras opciones terapéuticas como embolización, radioterapia y quimioterapia pre quirúrgica cuando la lesión no es resecable de forma completa, la forma multicéntrica suele ser resistente al tratamiento quirúrgico, y debido a las características que comparte con los linfomas el tratamiento de elección es el uso de la quimioterapia con etopósido y rituximab (monoquimioterapia) o el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxildaunorrubicina, vincristina y prednisona) los cuales muestran respuestas favorables, a pesar de esto la tendencia en el tratamiento es el uso rituximab solo o combinado con CHOP, con lo cual se ha obtenido una sobrevida libre de enfermedad a los 2 años de un 94% y de un 90 % a los 5 años. Algunos inhibidores de la IL-6 como el tocilizumab han tenido efectos de remisión por más de 3 años ⁸⁻¹⁰ en el caso clínico se utilizó el esquema quimioterápico (R-CHOP) con el cual obtuvo una respuesta favorable con presencia de mejoría clínica.

El pronóstico de la enfermedad es grave sin tratamiento. Las principales causas de muerte en los pacientes con EC multicéntrica son debido a infecciones, insuficiencia renal y neoplasias, incluido el linfoma y sarcoma de Kaposi.⁵ No obstante la presencia de complicaciones a nivel cerebral son menos frecuentes aunque se han reportado la presencia de los mismos hasta en un 15% al momento del diagnóstico y que incluso hasta un tercio de los enfermos desarrollara alguna de estas durante la evolución de la misma enfermedad. A pesar de esto y aunque no existe evidencia histopatológica de afectación directa del sistema nervioso central (SNC) se ha demostrado la presencia de masa en el SNC o infiltración de leptomeninges, que pueden manifestarse con cuadros de miastenia gravis, disartria, afasia, crisis

comiciales e incluso coma.¹¹ En este caso clínico el paciente tuvo complicaciones neurológicas (cuadro de hemiparesia fasciocorporal izquierda), a pesar de haber tenido buena respuesta al tratamiento quimioterápico.

Conclusión

La EC es un padecimiento poco común, sin embargo es importante no descartarlo y considerarlo al momento de realizar diagnósticos diferenciales y tener en cuenta el cuadro clínico y las posibles alteraciones en el sistema nervioso central con las cuales pudiera debutar en este padecimiento, con la finalidad de tener un diagnóstico oportuno y con ello un tratamiento eficaz y precoz.

Agradecimientos

Al Dr. Anuar Mena Balan. Especialista en Radiología e Imagen por su colaboración para la interpretación de los estudios diagnósticos.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Miguelez VC, et al. EC mediastínica: presentación de caso. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 455-456.
2. Guzmán FM et al. Espectro clínico de la EC. *Galicia Clin* 2014; 75: 191-194.
3. Sobrevilla CJ, et al. Características clinicopatológicas de la EC. Experiencia en el instituto nacional de cancerología. *Cir Ciruj* 2009; 77: 187-192.
4. American Cancer Society. Castleman Disease [Internet]. 1ra ED. American Cancer Society (US). 2014
5. Bourlon R, et al. EC: reporte de un caso. *Med Int Mex* 2012; 28: 67-72.
6. Bonekamp MD, et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31: 1793-1807.
7. Nolasco DA. EC. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: 21-25.
8. Garcipérez DF, Et al. EC que infiltra grandes vasos y aurícula derecha. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 669-677.
9. Zapata SA et al. EC Multicéntrica tipo hialino vascular en paciente inmunocompetente. *Gac Med Mex* 2015; 151: 648-654.
10. Hernández ED, et al. EC multicéntrica asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana reporte del primer caso venezolano. *Rev Venez Oncol* 2016; 28: 52-55.
11. Muela MA, et al. EC multicéntrica con afección cerebral reversible. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 36-39.