

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Dra. Berenice Miranda García.

Otorrinolaringólogo, México, D.F.

Dr. Mauricio Morales Cadena.

Médico Adscrito y Coordinador General del Curso de Postgrado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México, D.F.

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es una entidad linfoproliferativa atípica. Se caracteriza por una proliferación angiofollicular linfática. Se puede presentar como enfermedad localizada o multicéntrica. La incidencia reportada en la literatura de casos en cuello, hasta el momento, es del 6%.

Se reporta un caso de enfermedad de Castleman de localización cervical, así como revisión de la literatura acerca de presentación clínica, las características histológicas y el manejo en diferentes series de pacientes estudiados y la experiencia previa en el Hospital Español de México.

ABSTRACT

Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative entity. It is characterized by a lymph node angiofollicular hyperplasia. It can be presented as a localized or multicentric disease. The incidence of cervical cases reported in literature until now is 6%.

A case of disease of Castleman of cervical location is reported, as well as revision of literature about the clinical presentation, the histological characteristics and the handling in different series of studied patients and the previous experience in the Hispanic Hospital of Mexico City.

Palabras clave:
Hiperplasia angiofollicular,
linfadenopatía.

Key Words:
Angiofollicular hyperplasia,
lymphadenopathy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman fue descrita por primera vez en 1956 como una lesión solitaria en mediastino de comportamiento benigno y características histológicas singulares.¹⁻³ Desde entonces se le han dado múltiples nomenclaturas como las de hiperplasia ganglionar angiofollicular, hamartoma linfoides, linforreticuloma folicular o nódulo gigante hiperplásico benigno.^{4,5} Se le ha clasificado como un padecimiento linfoproliferativo atípico en donde no se ha establecido si es de tipo reactivo o neoplásico puro.⁴

Clínicamente, la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos razón por la cual su abordaje inicia por hallazgos en estudios de imagen realizados en forma rutinaria;³⁻⁵ sin embargo, puede simular un linfoma en aquellos pacientes con sintomatología.³ Se caracteriza por linfadenopatía que puede manifestar o no síntomas constitucionales.⁶⁻¹⁰

HISTOPATOLOGÍA

Histológicamente se han descrito dos variedades, la hialino vascular y la de células plasmáticas. El tipo hialino vascular se caracteriza por una proliferación de pequeños folículos con capas circunferenciales de linfocitos en la zona del manto dispuestas de tal forma que se le ha denominado en "tela de cebolla".^{figura 1} El estroma interfolicular muestra una marcada proliferación de capilares distribuidos radialmente, mientras que los centros germinales son atróficos y con abundante material hialino.^{3,11,12} La variedad de tipo células plasmáticas presenta folículos de mayor tamaño con centros germinales prominentes, las zonas interfoliculares muestran predominio de células plasmáticas maduras formando láminas anchas de expresión policlonal, el estroma interfolicular tiende a ser menos vascularizado y con predominio de vénulas; existe una expresión abundante de interleucina-6 (IL-6) en los centros germinales, comparativamente, con el tipo hialino vascular.⁴ Debido a que

en ocasiones es difícil hacer una adecuada separación entre ambas, algunos autores se refieren a un tercer tipo, el llamado transicional o mixto.^{3,4,13}

La etiología no se ha determinado hasta el momento, pero se han identificado factores inflamatorios e inmunológicos implicados en las diferentes series de pacientes reportados como infección por herpes virus-8 (HV8) o la IL-6 la cual se ha postulado como la responsable de la infiltración importante de células plasmáticas en los nódulos linfáticos, además de explicar la sintomatología y de los cambios en resultados de laboratorio en algunos pacientes.^{14,15}

CUADRO CLÍNICO

Tiene dos formas de presentación clínica: localizada, es decir, que afecta a un solo grupo ganglionar y multicéntrica o generalizada, que afecta a varios grupos ganglionares.^{3,4,16} No existe una predilección por sexo o por raza; el rango de edad es amplio, referido

por algunos autores en la cuarta década de la vida.³ Afecta principalmente al mediastino, abdomen y regiones periféricas y, su localización en cuello, se reporta en sólo el 6% del total.¹⁶ Alrededor del 91% de los casos de la enfermedad localizada son de tipo hialino vascular, generalmente con un curso benigno y sólo el 9% son del tipo de células plasmáticas. En contraste, la forma multicéntrica es generalmente agresiva con un curso fatal.^{4,5,9,10,17} En la forma localizada, la sintomatología está relacionada –principalmente- por la compresión de estructuras vecinas, mientras que en la forma multicéntrica, generalmente, las manifestaciones son fiebre, fatiga, pérdida de peso, diaforesis nocturna, anemia, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinuria, velocidad de sedimentación globular elevada, trombocitosis, amiloidosis renal, hepato y esplenomegalia, rash y neuropatía periférica; por lo anterior, se le asocia también a otra entidad conocida como síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas monoclonales y cambios en la piel) por su acrónimo en inglés.^{2,3,4,6,7,9,17,18} Se asocia también a sarcoma de Kaposi debido a la relación con el VIH así como al linfoma, en particular

del tipo no Hodgkin hasta en el 37% de los casos de enfermedad multicéntrica.¹³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza por análisis histológico del tejido involucrado así como el empleo de inmunohistoquímica **Imagen 2** la cual es de utilidad para descartar otros padecimientos de curso maligno, especialmente linfoma.

Los estudios de laboratorio ocasionalmente muestran los cambios antes mencionados y, en radiografías simples, se observan lesiones hialino vasculares como nódulo único bien definido en el mediastino o hilio proximal con calcificaciones ocasionales. La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear muestran nódulos que refuerzan con el medio de contraste a diferencia de otras masas mediastinales, como el linfoma o timoma. La arteriografía provee información acerca del grado de vascularidad de la lesión; incluso, se puede realizar embolización preoperatoria para facilitar la resección quirúrgica aun cuando este procedimiento no se realiza en forma rutinaria.³

TRATAMIENTO

En todos los casos, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica completa. Cuando la enfermedad es localizada, ésta puede ser curativa hasta en un 100% ya que se han reportado recidivas relacionadas a una resección incompleta. En casos multicéntricos asociados más al tipo de células plasmáticas, no se ha establecido un tratamiento definitivo debido al curso insidioso de la enfermedad; sin embargo, algunos autores recomiendan una terapia combinada, posterior a la resección quirúrgica con esteroides como Prednisona, Prednisolona o Dexametasona, solos o asociados a quimioterapia, empleada en casos de linfoma como ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina o bien, clorambucil y prednisona.^{4,16} Debido a que se implica la IL-6 en la patogénesis de la enfermedad, se ha reportado en forma experimental remisión de las manifestaciones con terapia con anticuerpos monoclonales anti-IL-6, pero se requiere de más ensayos clínicos para concluir sobre esta modalidad terapéutica que, hasta el momento, es anecdótica.¹⁹ Se han reportado respuestas favorables con radioterapia en bajas dosis en casos no operables de la enferme-

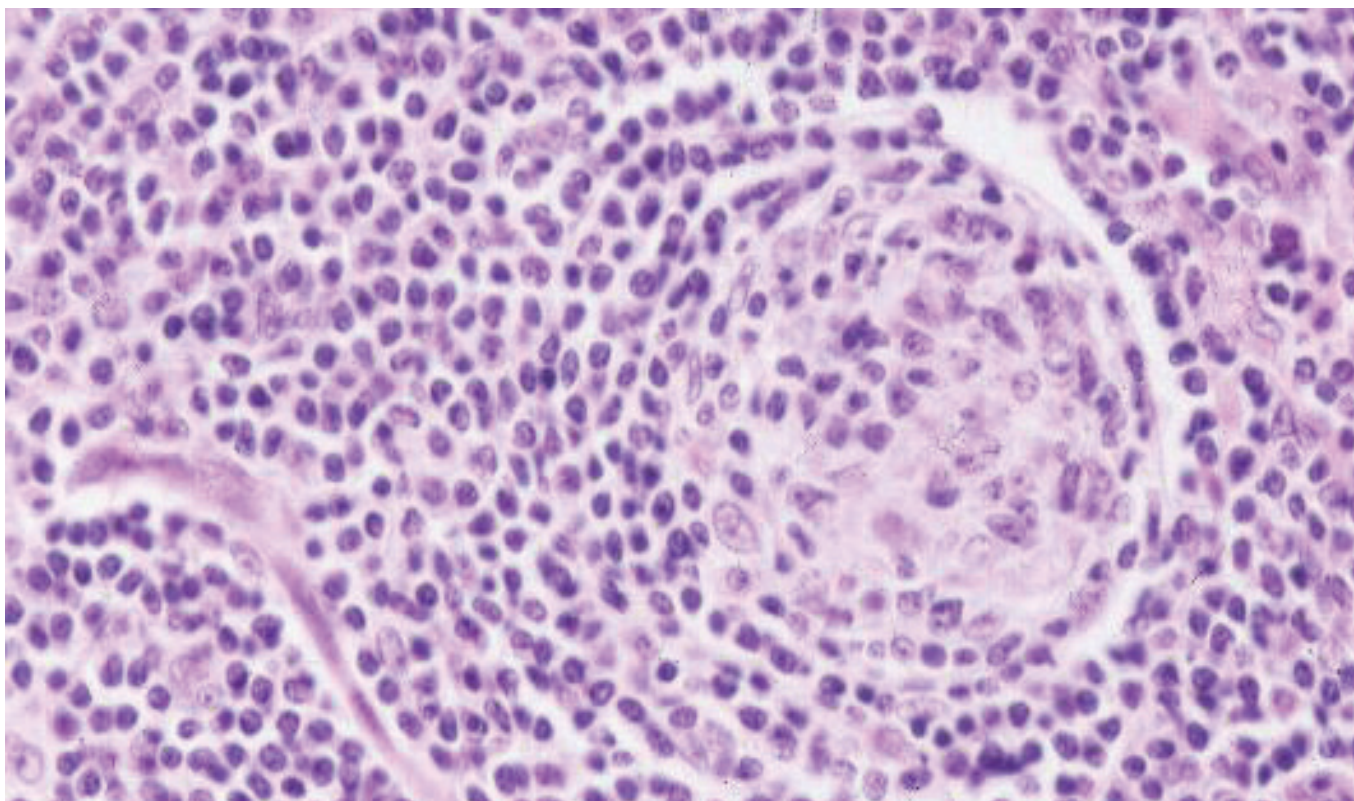


Imagen 1. Acercamiento de folículo linfoide, con centro germinal parcialmente hialinizado y capas concéntricas (en tela de cebolla) de los linfocitos de la zona del manto.

dad multicéntrica; sin embargo, muchos autores difieren en cuanto a su efectividad.⁵

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente femenino de 38 años con antecedentes heredo-familiares positivos para cáncer, antecedentes de rubéola y hepatitis tipo A en la infancia, sin complicaciones aparentes; sin otros antecedentes patológicos de importancia. Presenta masa en triángulo anterior derecho del cuello de 18 meses de evolución, con crecimiento discreto durante 4 meses; asintomática, recibe tratamiento con dos esquemas antimicrobianos sin mejoría, razón por la cual se realiza biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) reportando hiperplasia folicular inespecífica, motivo por el cual queda bajo vigilancia durante 6 meses. Nuevamente, nota aumento de volumen de las mismas características. Se realizan estudios de imagen [Imagen 3](#) y biopsia excisional que reportó hiperplasia folicular inespecífica. Continuó bajo vigilancia durante 9 meses con presencia de masas en cadena yugulodigástrica izquierda, aproximadamente tres, la mayor de 1.5 x 2 cm, de características duras, móviles, no dolorosas, con bordes regulares, consistencia homogénea, no adheridas a

planos profundos y sin cambios tróficos en piel; así mismo, en cadena yugulodigástrica derecha dos masas, la mayor de 2 x 2 cm con las mismas características que las contralaterales. El resto de la exploración física, sin alteraciones ostensibles. Se realizaron estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, todas dentro de parámetros normales, serología para VIH, Epstein Barr, CMV, Herpes virus 8 y 6 VDRL y PPD con resultados negativos. Se procedió a biopsia escisional para estudio histopatológico [Imagen 4](#) y de inmunohistoquímica [Imagen 5](#) que reportó ganglio policlonal con acentuada proliferación vascular interfolicular. La inmunohistoquímica no arrojó células positivas con CD 15 y CD 30 con lo que se descartó Enfermedad de Hodgkin e hiperplasia folicular con proliferación vascular compatible con hiperplasia angiofolicular de tipo hialino-vascular.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, bajo vigilancia estrecha y sin complicaciones cuyo tratamiento único fue la escisión quirúrgica.

DISCUSIÓN

En el Hospital Español de México éste es el segundo caso de Enfermedad de Castleman, ambos con localización cervical; el primer caso fue reportado en 1985¹¹ en un paciente masculino de 16 años con una masa submaxilar derecha de un año de evolución, igualmente asintomático, sin antecedentes de importancia; recibió tratamiento con antimicrobianos y antiinflamatorios, sin mejoría. A la exploración física, evidencia de tumoración en región de la glándula submaxilar derecha de 5x4 cm de consistencia, renitente, no fina, no dolorosa, conductos de Wharton sin alteraciones. Se realizó sialografía con cambios inflamatorios y retención del medio de contraste. El resto de sus estudios de laboratorio y gabinete se describen sin alteraciones razón por la cual fue diagnosticado como sialoadenitis submaxilar derecha crónica procediendo a resección de glándula submaxilar encontrando una masa rojiza, oscura, encapsulada, que rechazaba la glándula anteriormente, la cual también se resecó. Su evolución posquirúrgica fue satisfactoria. El reporte histopatológico definitivo fue hiperplasia ganglionar angiofolicular de Castleman así como cambios de sialoadenitis crónica en glándula submaxilar.

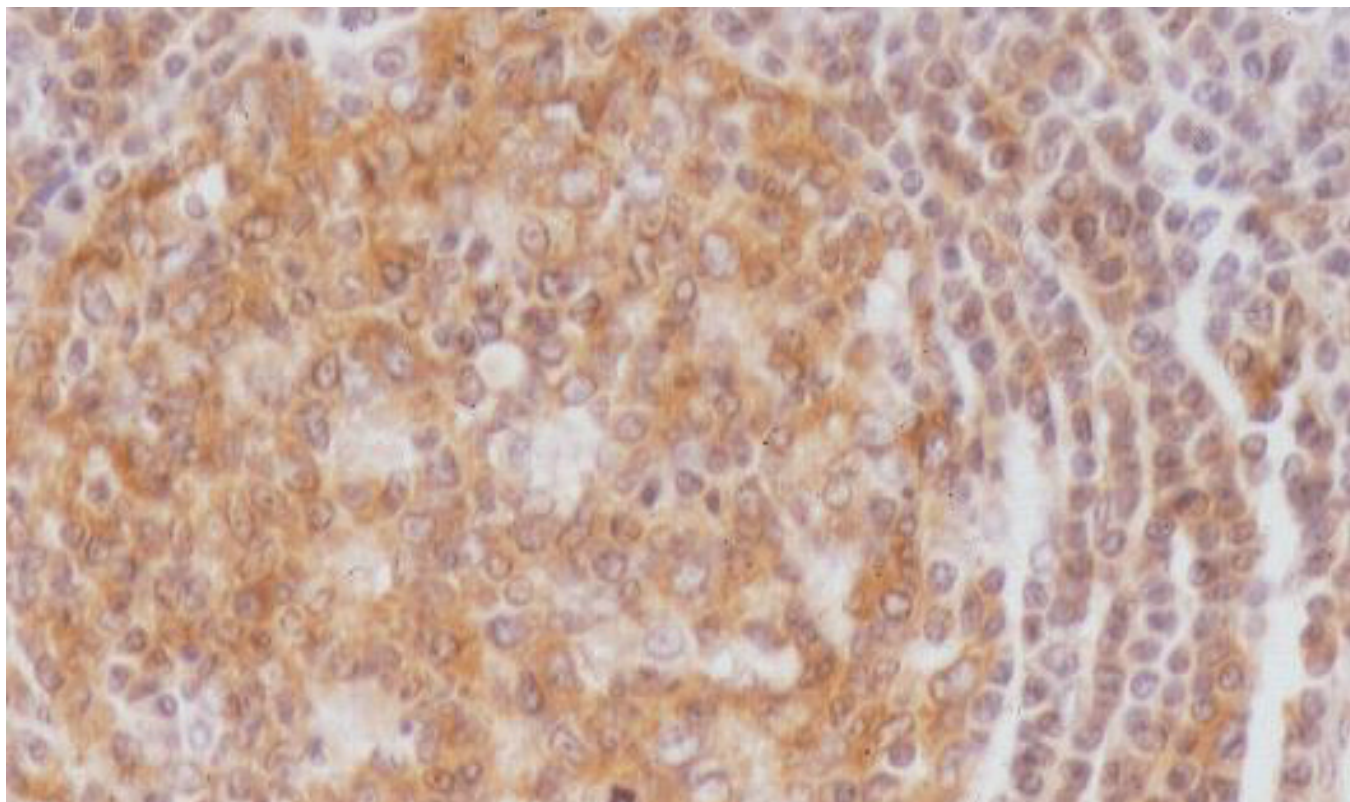


Imagen 2. Inmunohistoquímica, CD 20 (PAN-B), fuerte positividad en la zona B, corteza con folículos linfoides.

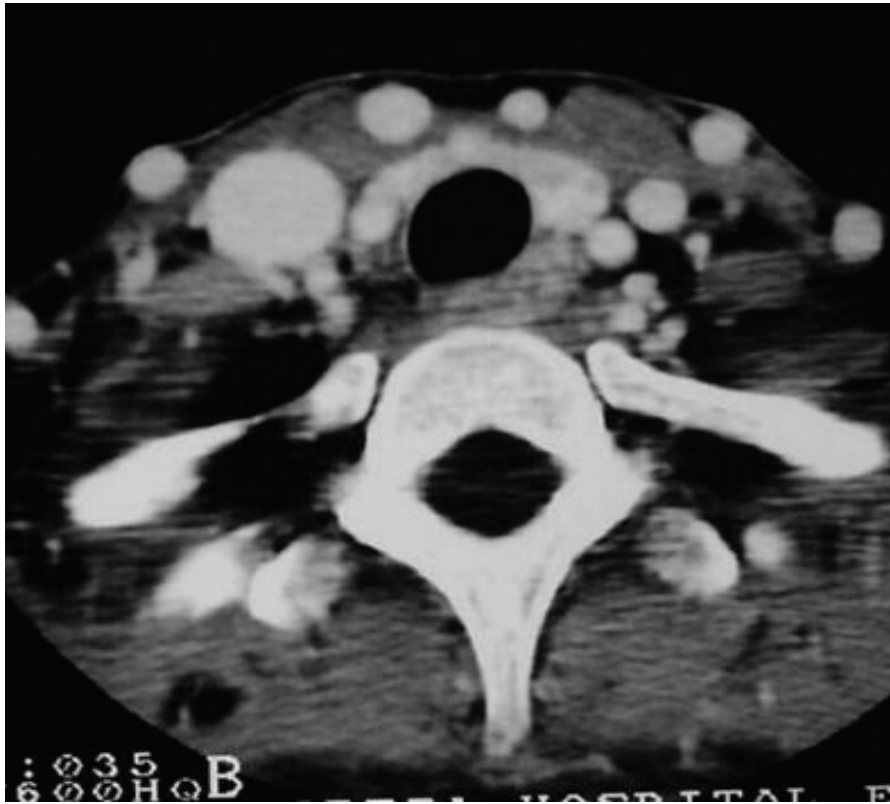


Imagen 3. Tomografía axial computada de cuello con contraste en donde se muestra hiperplasia de múltiples ganglios yugulodigástricos bilaterales.

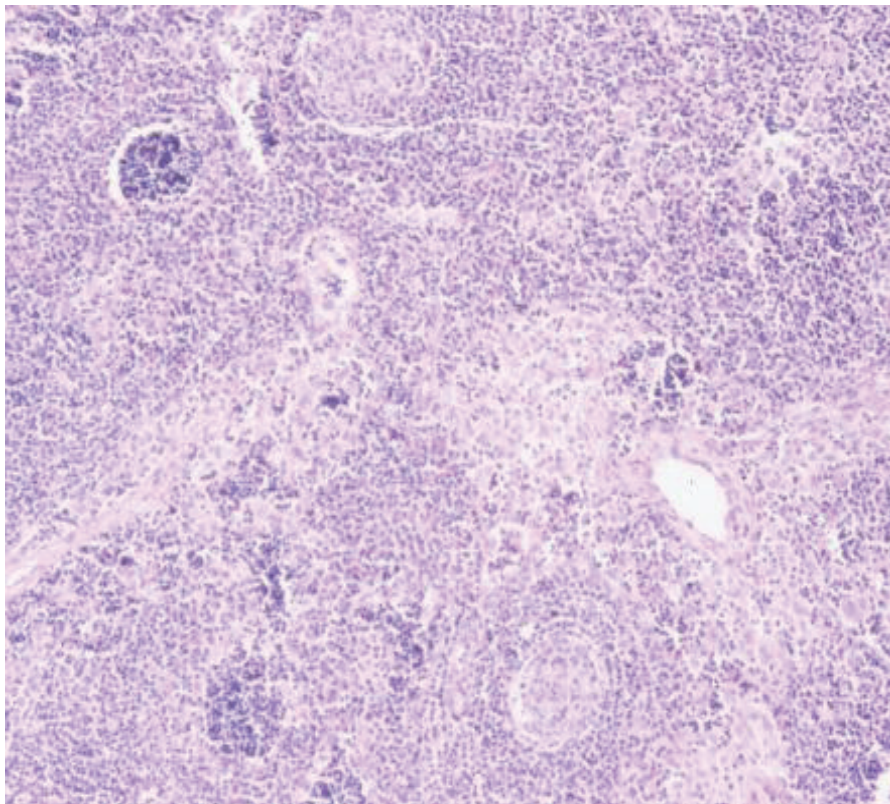


Imagen 4. Acercamiento de ganglio linfático, se observa hiperplasia de folículos linfoides, algunos de ellos pequeños, con centros germinales parcialmente hialinizados.

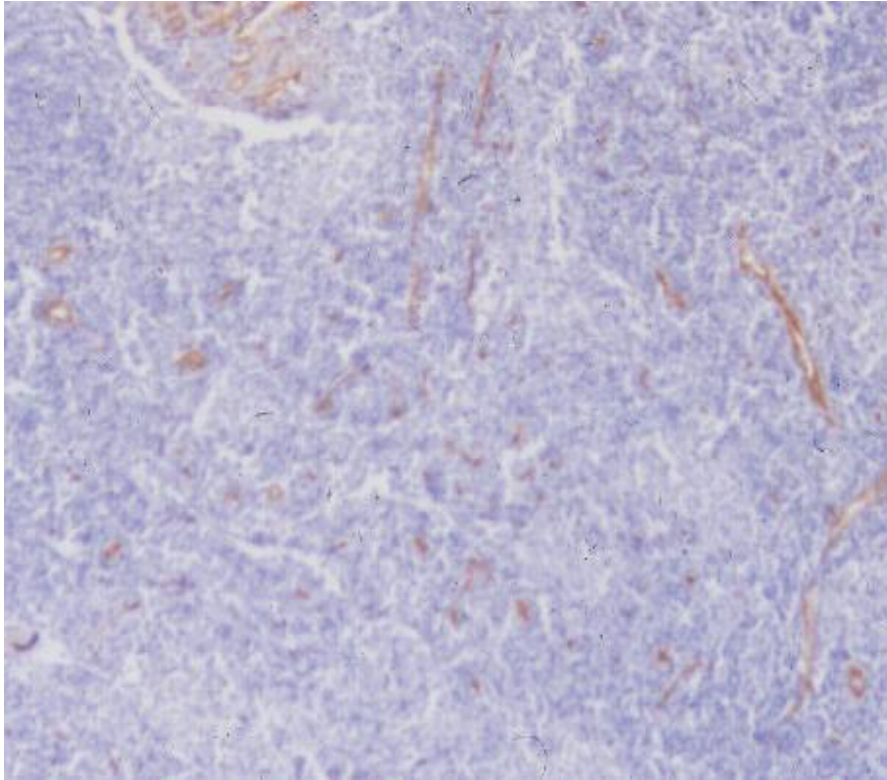


Imagen 5. Inmunohistoquímica, CD34 (marcador de células endoteliales), se evidencia proliferación de vasos sanguíneos.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la enfermedad de Castleman es siempre histopatológico, los hallazgos clínicos y de estudios auxiliares sirven como base para la sospecha del padecimiento. En linfadenopatías cervicales el diagnóstico diferencial primario consiste en infecciones (faringitis bacteriana, abscesos dentales, otitis media y otitis externa, mononucleosis infecciosa, faringitis gonocócica, citomegalovirus, toxoplasmosis, hepatitis y adenovirus) y neoplasias malignas (linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, y carcinoma de células escamosas). La enfermedad de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrotizante) debe tenerse en mente ya que se presenta como una linfadenopatía indolora unilateral en la región cervical posterior que remite en 3 meses, en pacientes jóvenes femeninos.⁶

Se debe establecer un diagnóstico diferencial y definitivo de cualquier tumoración cervical para establecer un adecuado tratamiento. El manejo empírico de las linfadenopatías con antibióticos o corticoesteroides es común; sin embargo, no es recomendable.⁶ La vigilancia debe hacerse con cautela debido a la posibilidad de malignidad, la cual se reporta hasta en el 37% de esta patología.¹³

Bibliografía.

- 1.-Castleman B, Iverson L, Menéndez VP. "Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma". *Cancer*. 1956;9:822-30.
- 2.-Kazes I, Deray G, Jacobs C. "Castleman Disease and Renal amyloidosis". *Ann. Intern. Med.* 1995;122(5):395-396.
- 3.-Shahidi H, Myers J, Kvale P. "Castleman's disease (subject review)". *Mayo Clin. Proc.* 1995;70:969-977.
- 4.-Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. "The clinical Behavior of Localized and Multicentric Castleman Disease". *Ann. Intern. Med.* 1998;128:657-662.
- 5.-Marti S, Pahissa A, Guardia J, Moragas A, Bacardi R. "Multicentric Giant Follicular Lymph Node Hyperplasia. Favorable response to radiotherapy". *Cancer*. 1983;51:808-810.
- 6.-Habermann T, Steensma D. "Lymphadenopathy". *Mayo Clin. Proc.* 2000;75(7):723-732.
- 7.-Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. "Case records of the Massachusetts General Hospital Case 39-1992". *N. Engl. J. Med.* 1992;327:1014-21.
- 8.-Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. "Case records of the Massachusetts General Hospital Case 39-1990". *N. Engl. J. Med.* 1990;323:895-908.
- 9.-Feigert JM, Sweet DL, Coleman M, Variakojis D, Wisch N, Schulman J, et al. "Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia with peripheral neuropathy, pseudomotor cerebri, IgA disproteinemia, and thrombocytosis in women". *Ann. Intern. Med.* 1990;113:362-367.
- 10.-Kessler E. "Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases". *Cancer*. 1985;56:2446-2451.
- 11.-Pérez Astorga R, Zárate Osorno A, Sánchez Marle JF. "Hiperplasia ganglionar angiofollicular de Castleman. Reporte de un caso de localización cervical". *Anales Soc. Méx. Otorrinolar.* 1985;34:46-50.
- 12.-Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. "An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS". *N. Engl. J. Med.* 1999;340 1923-1924.
- 13.-Ahmed R, Adhami NA, Hanif M, Ayinla R, Rahman H, Fleischman J. "Unicentric Castleman Disease: a case report and review of literature". *Chest*. 1999;116supp.2:410S
- 14.-Hsu S, Waldron JA, Xie S, Barlogie B. "Expression of interleukin-6 in Castleman's disease". *Hum. Pathol.* 1993;24:833-839.
- 15.-Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, Audouin J, Raphael M, Van Damme J, et al. "Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease". *Blood*, 1991 ;78 :2923-2930.
- 16.-Prado Calleros H, Guzmán Urrutia R, Arrieta Gómez JR, Bross Soriano D, García García MA, Recinos Carrera HG. "Enfermedad de Castleman de presentación cervical reporte de un caso". *Rev. ORL. Mex.* 1999;44:191-194.
- 17.-Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease". *Blood*. 1995;86:1276-1280.
- 18.-Chim Chor S, Lam King Y, Chan Kwok W. "Castleman's disease with Kaposi's sarcoma and glomerulonephritis". *Am. J. Med.* 1999;107:186-188.
- 19.-Beck JT, Hsu Su-Ming, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. "Brief report : alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody". *New Eng. J. Med.* 1994;330:602-605.