

Respuesta exitosa con CHOP en una paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica

Carlos S Ron-Guerrero,¹ Ana Lucía Ron-Magaña²

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento raro, de mal pronóstico, sin tratamiento en la variedad plasmocítica, que se caracteriza por afectación multiorgánica e insuficiencia multisistémica. Cuando se manifiesta en forma atípica su diagnóstico es difícil, sobre todo porque es simuladora de muchas enfermedades neoplásicas de origen linfático y no linfático. Se describe el caso de una paciente de 47 años de edad, con enfermedad de Castleman multicéntrica avanzada, con presentación agresiva, ascitis recurrente, pobre infiltración a los ganglios linfoides, infiltración linfoplasmocítica en la médula ósea y fosfatasa alcalina muy elevada. El diagnóstico se retrasó y la enfermedad avanzó; sin embargo, la respuesta al tratamiento con CHOP fue exitosa. La presentación clínica atípica y la buena respuesta al tratamiento de este caso motivaron su reporte.

Palabras claves: Castleman, ascitis recurrente, infiltración linfoplasmocítica en médula ósea, fosfatasa alcalina, CHOP.

Las características histopatológicas completas de la enfermedad de Castleman las describió Benjamín Castleman en 1954.¹ Es un padecimiento raro que se manifiesta con gran crecimiento del tejido linfoide, sin preferencia de género. Se ha especulado que su origen es

ABSTRACT

Castleman's disease is a rare condition. With poor prognosis in untreated plasma cell variety, characterized by multiorgan and multisystem failure. It is difficult to diagnose when it presents atypically and be cause it is simulating many neoplastic diseases of origin lymphatic and no lymphatic. We describe a case of a 47 year old female with advanced multicentric Castleman disease with aggressive presentation, recurrent ascites, poor infiltration lymph nodes, bone marrow lymphoplasmacytic infiltration and very high alkaline phosphatase. The diagnosis was delayed and the disease advanced, however the response to treatment with CHOP has been successful. The atypical clinical presentation and good response to treatment of this case motivating this report.

Key words: Castleman, recurrent ascites, bone marrow lymphoplasmacytic infiltration, alkaline phosphatase, CHOP

un proceso inflamatorio inmunológico crónico, reactivo a un estímulo desconocido.^{1,3} Se clasifica en tres variantes histopatológicas: hialino-vascular, plasmocítica y mixta.² Desde el punto de vista clínico se manifiesta de dos formas: localizada en 80% de los casos (casi siempre es hialino-vascular), torácica, benigna y curable la mayor parte de las veces, con resección quirúrgica de la masa tumoral. La forma multicéntrica se manifiesta con afectación multisistémica, suele ser grave, asociarse con enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales o neoplasias, como: linfomas, mieloma y POEMS o, bien, puede ser idiopática.³⁻⁵ La enfermedad de Castleman multicéntrica puede ser resistente a los esteroides y la quimioterapia, se han utilizado diversas modalidades terapéuticas como: interferón, rituximab y talidomida, entre otras. Incluso, se ha recurrido al trasplante autólogo y la esplenectomía con respuestas positivas inconsistentes.⁶⁻¹⁰

El propósito de este reporte es informar la presentación inicial atípica en esta paciente con enfermedad de Castleman variedad multicéntrica, con pobre implicación

¹ Hematólogo internista, Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.

² Hematóloga internista, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Carlos S Ron-Guerrero. Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, Av. Enfermera s/n. Tepic 63170 Nayarit. carlosronguerrero@gmail.com

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL. Respuesta exitosa con CHOP en una paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica. Rev Hematol Mex 2013;14:96-100.

linfoide, infiltración a médula ósea, fosfatasa alcalina muy elevada, ascitis intensa y recurrente. La respuesta exitosa con CHOP y la revisión de sus características clínicas justifican su publicación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 47 años de edad, costurera y ama de casa, viuda, con tres hijos, sin antecedentes familiares de neoplasias ni enfermedades metabólicas. Luego de múltiples ingresos a hospitales por ascitis recurrente, alteraciones en la citometría hemática y participar en protocolos de estudio sin diagnóstico, consultó a un hematólogo.

Cuatro meses previos al diagnóstico de enfermedad de Castleman inició con dolor en el epigastrio, sensación de plenitud temprana, fatiga fácil y pérdida de peso de 5 kg en un mes, vómitos esporádicos, sin diarrea. Los estudios de laboratorio mostraron: hemoglobina de 9.6 g/dL, hematócrito 30%, VCM de 88 fl, plaquetas y leucocitos normales, perfil tiroideo normal, hierro sérico de 60 mcg/dL, ferritina sérica de 312 ng/mL, anticuerpos péptido cíclico citrulinados (IgM) 3.7 (normal <5.0), glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y deshidrogenasa láctica normales. La albúmina fue de 3.2 g/dL y las globulinas de 4.0 g/dL (normal hasta 3.6). El factor reumatoide fue positivo 1:160 y la PCR 1:80. Un ultrasonido de tiroides mostró que la glándula estaba normal, dos nódulos laterales en el cuello de 1 y 1.5 cm de diámetro. La endoscopia con toma de biopsia evidenció gastritis leve crónica inespecífica, sin ulceraciones y la colonoscopia mostró proctitis sin evidencia de malignidad. Recibió inhibidores de bomba y sintomáticos para la colitis y proctitis, sin mejoría.

Un mes después a los síntomas descritos se agregaron: dificultad respiratoria progresiva, tos productiva hialina en un principio, luego se tornó amarilla verdosa, sin fiebre. Una radiografía de tórax y TAC mostraron sólo densidad parahiliar aumentada, sin nódulos ni infiltraciones pulmonares o mediastinales. En la tinción de gram y el cultivo de las secreciones se mostraron y crecieron bacterias de la flora normal.

Cuatro meses después, la paciente inició con crecimiento abdominal, edema de miembros pélvicos, fatiga intensa con postración en cama la mayor parte del día. La hemoglobina fue de 6.8 g/dL, hematócrito 21%, VCM 96 fl, leucocitos de 13,900/mm³, con monocitosis de

13%, plaquetas de 102,000/mm³, TP y TTP ligeramente alargados, albúmina de 2.1 g/dL, globulinas de 5.7 g/dL, GGT de 186 U/L (normal hasta 36 U/L), fosfatasa alcalina 1281 U/L (normal hasta 105 U/L), urea de 217 mg/dL, creatinina de 2.31 mg/dL y potasio sérico de 6.0 mEq/L. El examen general de orina mostró cilindros hialinos de 2 a 5 por campo. Una tomografía mostró consolidación pulmonar parahiliar bilateral, ascitis, bazo de 14x13 cm, sin evidencia de lesiones focales o difusas; se descartó tumor de ovarios. El hígado no mostró lesiones, sin dilatación de sinusoides hepáticos, ni tumoración en el páncreas. El estudio citoquímico y citológico del líquido ascítico mostró un fondo proteináceo, sin identificación de células neoplásicas ni micobacterias. Otros estudios fueron negativos para hepatitis A, B y C, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso y ELISA. El antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína y CA 125 fueron normales. La paciente fue dada de alta el 16 de abril del 2012 con los diagnósticos de cirrosis hepática Child Pugh B, síndrome hepato-renal tipo II, y con probable tumor en el ovario. Se le prescribió tratamiento con omeprazol, propranolol, furosemida y cita abierta a Medicina interna con nuevos estudios de función hepática.

A los cinco meses de haber iniciado su padecimiento, la paciente tuvo desgaste físico severo, con pérdida de peso de 12 kilos, postración en cama, palidez generalizada, sin ictericia, dos ganglios en la cara lateral izquierda del cuello, de 1 y 1.5 cm de diámetro. Abdomen a tensión por la ascitis intensa, edema hasta el tercio proximal de las piernas. Una citometría hemática mostró hemoglobina de 6.6 g/dL, plaquetas de 75,000/mm³. Se le transfundieron dos unidades de concentrados eritrocitarios, se le realizó paracentesis terapéutica y para el estudio del líquido ascítico se le administraron soluciones cristaloides y albúmina. Se le hizo un aspirado de médula ósea y biopsia de un ganglio del cuello. La biopsia de médula ósea por aspiración de esternón mostró infiltrado linfoplasmocítico y disminución de la celularidad medular (Figura 1), se descartó macroglobulinemia de Waldstrom (IgM 129 mg/dL, normal hasta 260 mg/dL). La biopsia del ganglio mostró una cápsula sin afectación pero con hiperplasia de folículos de diferentes tamaños, con infiltrado de células plasmáticas, con zonas de esclerosis e hialinización en disposición en capas de cebolla (Figuras 2 y 3). La inmunohistoquímica reportó enfermedad de Castleman variedad plasmocítica.

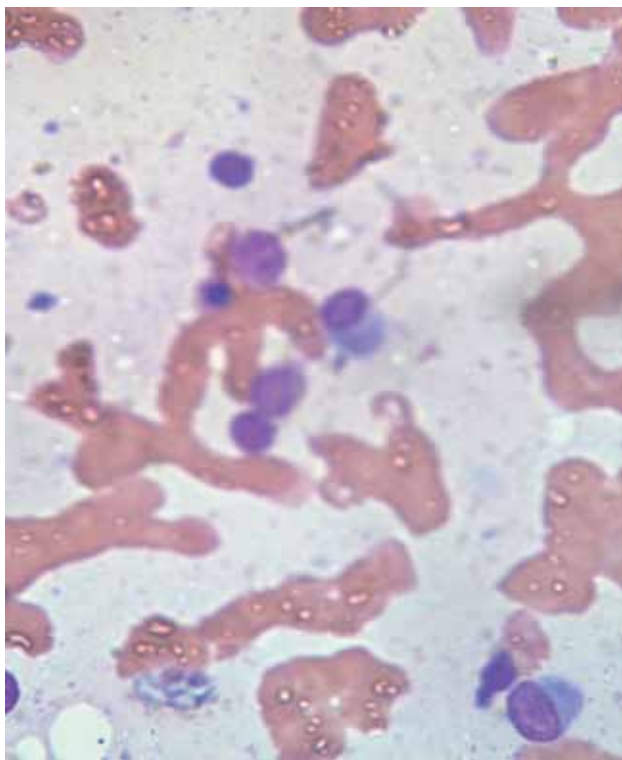


Figura 1. Microfotografía que muestra la escasa celularidad de la médula ósea e infiltrado linfoplasmocítico.

Antes de contar con el resultado de la biopsia del ganglio, la paciente se dio de alta del hospital y se inició tratamiento con 6 mg de dexametasona al día; con este tratamiento hubo mejoría clínica y desaparecieron los síntomas sistémicos. El día 5 de junio se inició el tratamiento con vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. La ascitis comenzó a desaparecer, aumentó de peso y tuvo más apetito. Se le aplicaron seis ciclos de CHOP y la paciente ya no tiene ascitis, su estado general es normal y efectúa sus actividades laborales normales. La hemoglobina fue de 13.5 g/dL, hematócrito de 42.7 %, VCM de 91 fl, leucocitos de 5,040/mm³, plaquetas 397,000/mm³, urea 32 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, fosfatasa alcalina 121 U/L, albúmina 4.3 g/dL, globulinas 3.4 g/dL y DHL 254 U/L. Continúa con talidomida 50 mg cada 12 horas por día.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento raro. La variedad más frecuente es la de tipo idiopático, más que la asociada con otra enfermedad. En una serie reciente de 28 pacientes, 18 fueron idiopáticos y 10 con la enfermedad asociada con padecimientos autoinmunitarios, con

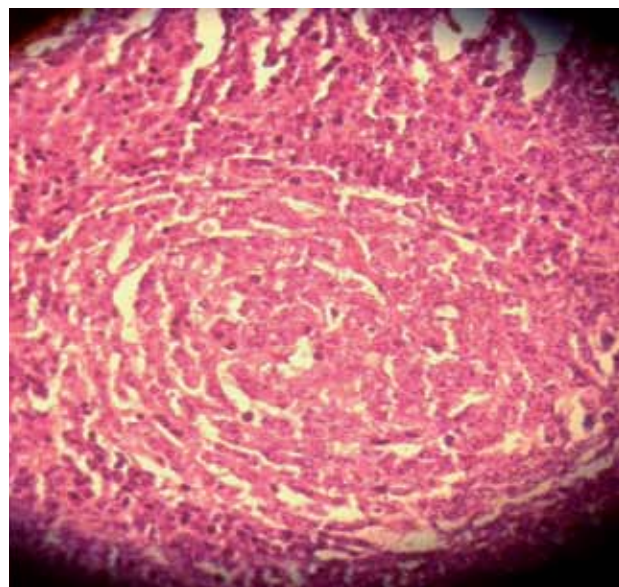
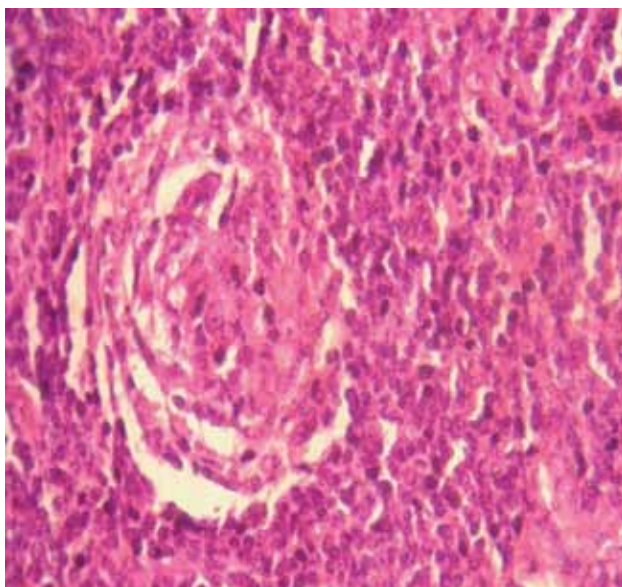


Figura 2 y 3. Corte histológico del ganglio cervical que muestra el infiltrado linfoplasmocítico y la distribución de nódulos concéntricos “tela de cebolla”.

infrecuente hiperglobulinemia policlonal prominente.⁵ El caso que se reportó tuvo características clínicas y de laboratorio compatibles con un Castleman idiopático con hiperglobulinemia policlonal no severa.

Cerca de 90% de los casos de enfermedad de Castleman multicéntrica son de la variedad plasmocítica. El 80% de los pacientes con la variante de células plasmáticas o la variante mixta comúnmente tienen síntomas sistémicos: malestar general, debilidad, fatiga, fiebre, sudoraciones nocturnas, anorexia y pérdida de peso. La hepatomegalia y la esplenomegalia ocurren en 75% de los casos. Las anormalidades de laboratorio son comunes, incluidas: anemia, concentraciones bajas de ferritina, elevación de la eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, fibrinógeno, proteína C reactiva, transaminasas hepáticas y anormalidades en el urianálisis. El 40 a 50% de los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica cursan con herpes virus tipo 8 (HHV-8) y HIV negativo.¹¹ El caso aquí reportado tuvo síntomas sistémicos severos: debilidad, fatiga, malestar general, anorexia y pérdida de peso, con síntomas paraneoplásicos (ascitis severa resistente, bronquiolitis y glomerulopatía) y síndrome hepatorenal, sin fiebre, ni sudoraciones nocturnas, con esplenomegalia sin hepatomegalia y poca afectación de ganglios linfáticos. También se encontró: anemia severa, trombocitopenia, hiperglobulinemia, ferritina y proteína C reactiva elevadas, hipoalbuminemia severa, con transaminasas normales, la fosfatasa alcalina aumentó incluso 10 veces el valor máximo normal. Además, en la médula ósea se encontró infiltración linfoplasmocítica semejante a la del ganglio biopsiado.

La presentación clínica de la enfermedad de Castleman, en cualquiera de sus variedades, suele ser con infiltración importante del tejido linfoide (ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia); con menor frecuencia, infiltración a la médula ósea y, cuando ocurre, la descripción histológica no se reporta debidamente. En nuestra paciente, el aspirado de la médula ósea de esternón mostró infiltrados focales de linfocitos y células plasmáticas, parecido a uno de los casos de la serie reportada por Kreft.¹² En realidad se desconoce la prevalencia de afectación de la médula ósea en la enfermedad de Castleman; sin embargo, en casos de diagnóstico difícil y con alteraciones inmuno-hematológicas, como en nuestra paciente, es una oportunidad más para orientar el diagnóstico.

Existen diversos síntomas y síndromes paraneoplásicos asociados con la enfermedad de Castleman, sobre todo de la forma multicéntrica. Por ejemplo: ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, anasarca, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune, varias formas de afectaciones renales, pulmonares y dérmicas.¹³ La neuropatía ocurre en cerca de 10% de los casos, y cuando coexiste deben sospecharse otras características del síndrome de POEMS (proteína monoclonal y lesiones osteoescleróticas).^{13,14} El caso aquí reportado se caracterizó clínicamente por: malestar general, debilidad, fatiga intensa, anorexia, pérdida de peso, ascitis severa resistente, esplenomegalia, notable pobre crecimiento de nódulos linfáticos periféricos y sin crecimiento detectado por tomografía de los ganglios centrales. Esto suele observarse con frecuencia en pacientes con enfermedad de Castleman asociada con HIV, pero con trombocitopenia, leucopenia y afectación pulmonar. La prueba de ELISA de nuestro paciente resultó negativa, no se investigó si tenía HHV-8.

En la enfermedad de Castleman la ascitis se considera una manifestación clínica paraneoplásica; sin embargo, puede ser secundaria a la disminución de la presión oncótica por la hipoalbuminemia, como ocurrió en nuestra paciente, y en otro más donde López y colaboradores reportaron a una paciente de 42 años de edad en donde la ascitis fue el único síntoma.¹⁵ En otro estudio se investigó la enfermedad de Castleman de abdomen con el propósito de definir el espectro de las imágenes y su correlación con los resultados clínico-patológicos. De los 17 pacientes con enfermedad de Castleman abdominal, 6 tuvieron enfermedad diseminada y sólo 3 tuvieron ascitis con linfadenopatía y organomegalia inespecífica.¹⁶ En realidad, en la enfermedad de Castleman sigue sin conocerse el mecanismo fisiopatológico de la ascitis.

Nuestro paciente tuvo concentraciones de fosfatasa alcalina muy elevadas, GGT elevada y transaminasas normales; se descartó un proceso obstructivo y la TAC no evidenció defectos infiltrativos, ni tumores en el hígado. En pacientes con enfermedad de Castleman los valores de esta enzima son de concentraciones distintas, con o sin elevaciones de las transaminasas hepáticas y con o sin dilatación de los conductos biliares; sin embargo, de todos los reportes revisados, no se encontró uno con una fosfatasa alcalina diez veces más el valor máximo de referencia, como en el caso que nos ocupa;¹⁷⁻²⁰ quizá pudiera considerarse una manifestación paraneoplásica.

Las líneas de tratamiento de la enfermedad de Castleman son con diversas opciones. Existe unanimidad en la forma localizada, la utilidad de la extirpación de la masa o la radioterapia local permanecen uniformes. No así en la forma multicéntrica, para la que existen diversas modalidades terapéuticas con resultados inconsistentes. Para recurrir a una terapéutica más racional en pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica debe considerarse la existencia de alguna enfermedad asociada, ya sea neoplasia, inmunológica o infección viral. Para la variedad multicéntrica no asociada con HIV, herpes virus HHV-8 u otro tipo de virus, la quimioterapia citorreductora parece ser una buena estrategia. Los reportes más recientes sugieren que rituximab puede ser útil para pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica con expresión CD20,^{11,21} no así cuando las células de la enfermedad están ausentes para este marcador.²² La estrategia terapéutica para estos pacientes pudiera ser mejor con quimioterapia citorreductora.

El caso que aquí se comunica es con enfermedad de Castleman multicéntrica sin evidencia de infección viral, tratado con CHOP, con respuesta muy buena desde el primer ciclo de quimioterapia, los síntomas sistémicos, incluida la ascitis, desaparecieron por completo con los primeros cuatro ciclos. Después de seis meses de haber suspendido la quimioterapia la paciente continúa en remisión total.

REFERENCIAS

1. Castleman B, et al. Case X40011. Hyperplasia mediastinal lymph node. *New Engl J Med* 1954;250:26-30.
2. Flendrig JA, Schillings PHM. Benign giant lymphoma: The clinical signs and symptoms and the morphological aspects. *Folia Med* 1969;12:119-120.
3. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of the giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-683.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
5. Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, Otuski Y, Shimizu K, Kobayashi S, Kobayashi H, Murase T, Masawa N, Kashimura M, Nakamura S. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's disease among Japanese: a report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;391-398.
6. Abdou S, Salib H. An extra ordinary response of Castleman's Disease to rituximab. *Blood* 2004;104:49b. Abstract 3849.
7. Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G, et al. Is interferon- α an active agent in Castleman's disease? *Ann Oncol* 1992;3:85-86.
8. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003;73:48-53.
9. Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ, et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol* 1986;4:213-217.
10. Lerza R, Castello G, Truini M, et al. Splenectomy induced complete remission in a patient with multicentric Castleman's disease and autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 1999;78:193-196.
11. Dispenzieri A, Pittaluga S, Facchetti F, Fevillard J, Jaffe ES. Diagnosis and management of disorders that can mimic lymphoma. In: James O Armitage, Peter M. Mauch, Nancy Lee Harris, Bertrand Cpiffier, Riccardo Dalla-Favera eds. *Non-Hodgkin Lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010;557-564.
12. Kreft A, Weber A, Springer E, Hess G, Kirkpatrick CJ. Bone marrow findings in multicentric Castleman Disease in HIV-negative patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31:398-402.
13. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res* 2008;142:293-330.
14. McCarty MJ, Vukelja SJ, Bank PM, et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21:291-330.
15. López-Krauletz S, Nellen-Hummel H, Jacobo-Rubalcava A, Iparraguirre-Palomeque V, Flores-Figueroa F, Ayala-Hernández I, Halabe-Cherem J. A 42 years old woman with ascitis and presence of generalized linfadenopathy. *Gac Méd Méx* 2005;141.
16. Tae JK, Joon KH, Young HK, Tae KK, Byung IC. Castleman Disease of the Abdomen: Imaging Spectrum and Clinicopathologic Correlations. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001;25:207-214.
17. Izuchukwu SI, Tourbak k, Mahoney MC. An unusual presentation of Castleman's Disease: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2003;3:20 doi:10.1186/1471-2334-3-20.
18. Gupta Capt MK, Magu Col SK, Behl A. Multicentric Castleman's Disease. *MJAFI* 2002;58:250-252.
19. Modak D, Ganguly RR, Haldar SN, Samanta PS, Pramanik N, Guha SK. Castleman's Disease in HIV infected patient from Eastern India. *JAPI* 2008;56.
20. Moss SF, Thomas DM, Mulnier C, McGill IG, Hodgson HF. Intestinal Lymphangiectasia associated with angiofollicular Lymph node hyperplasia (Castleman's Disease). *Gut* 1992;33:135-137.
21. Yeon SH, Bae KE, Won KJ, Kyoung SB, Jin Sk, Soo BK. Complete Remission in Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castleman Disease Using CHOP Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2009;41:104-107.
22. Bourlon-Cuellar R, Gallegos C, Zárate-Osorno A, Carrillo J, Martínez M y col. Enfermedad de Castleman: reporte de un caso. *Med Int Mex* 2012;28:67-72.