



Enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular

Una variante de POEMS

Abraham Edgar Gracia-Ramos,^a María del Pilar Cruz-Domínguez,^a Olga Lidia Vera-Lastra^a

Multicentric hyaline vascular Castleman's disease. A POEMS type variant

Background: Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disorder which may be compatible with paraneoplastic manifestations of POEMS syndrome.

Clinical case: a 53 year old man with a history of type 2 diabetes, hypothyroidism and Addison's disease was attended. He started with numbness and weakness in limbs, dyspnea, skin hardening, Raynaud's phenomenon, weight loss and fatigue appeared. Physical exam showed tachypnea, generalized cutaneous hyperpigmentation and skin hardening of extremities, muscle weakness, hypoaesthesia and hypoflexia. Laboratory showed hyperprolactinemia, low testosterone, hypothyroidism and Addison's disease. Electrophoresis of proteins showed polyclonal hypergammaglobulinemia. Somatosensory evoked potentials reported peripheral neuropathy and severe axonal polyneuropathy by electromyography. Chest X-rays showed bilateral reticular infiltrates and mediastinal widening. Echocardiogram displayed moderate pulmonary hypertension. Skin biopsy had no evidence of scleroderma. CT reported axillar, mediastinal and retroperitoneal nodes. The mediastinal lesion biopsy reported hyaline vascular Castleman's disease, multicentric variety. He was treated with rituximab.

Conclusions: the case meet criteria for multicentric hyaline vascular Castleman's disease, POEMS variant, treated with rituximab.

Key words

giant lymph node hyperplasia
POEMS syndrome

La enfermedad de Castleman —también conocida como hiperplasia ganglionar angiofoliular, hiperplasia linfóide gigante, hamartoma linfóide o linforreticuloma folicular^{1,2} es un trastorno linfoproliferativo atípico de causa desconocida, caracterizado por crecimiento ganglionar hiperplásico no clonal.^{3,4} En 1954 fue descrita por Benjamin Castleman,⁵ quien posteriormente la definió en una serie de 13 casos.⁶ Habitualmente se presenta entre el quinto y sexto decenio de la vida.^{1,4} Existen tres variedades histológicas de la enfermedad de Castleman:⁷ hialina vascular, de células plasmáticas y mixta.⁷⁻⁹

En su forma inicial existe producción de interleucina-6 (IL6) por las células B en los nódulos linfoides de la zona del manto, estimulada en la mayoría de las ocasiones por el virus del herpes humano-8. La producción local de IL6 estimula la del factor de crecimiento del endotelio vascular y la secreción de ambas sustancias induce la proliferación característica de las células B y la vascularización.^{4,10}

Hay dos formas clínicas de la enfermedad de Castleman: la localizada (un solo sitio de afección ganglionar) y la multicéntrica (linfadenopatía generalizada).¹⁰⁻¹² Las alteraciones de los parámetros de laboratorio son trombocitosis, trombocitopenia, anemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, incremento en la proteína C reactiva, en la velocidad de sedimentación globular, en el fibrinógeno y en la IL6.⁴ La enfermedad de Castleman puede progresar a pancitopenia severa, falla multiorgánica, amiloidosis y linfoma y puede estar relacionada con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos (síndrome POEMS).^{1,4,10} A continuación se describe un paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular variante de POEMS.

Caso clínico

Hombre de 53 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 de cinco años de diagnóstico (tratada con insulina glargina), así como hipotiroidismo y enfermedad de Addison, ambos de 18 meses de diagnóstico y por los que el paciente recibía levotiroxina y prednisona, respectivamente. El padecimiento que aquí se refiere se inició en diciembre de 2007 con parestesias y debilidad en las extremidades inferiores. En julio de 2008 se agregaron parestesias en manos y debilidad de miembros torácicos. Posteriormente el paciente presentó disnea de medianos esfuerzos progresiva por esfuerzos mínimos y en los últimos seis meses, engrosamiento cutáneo en manos y pies, así como hiperpigmentación cutánea generalizada, fenómeno de Raynaud, fatiga y pérdida de 8 kg de peso corporal en tres meses.

Introducción: la enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo atípico en el que pueden existir manifestaciones compatibles con síndrome POEMS.

Caso clínico: hombre de 53 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo y enfermedad de Addison. Se iniciaron parestesias y debilidad en las extremidades y, posteriormente, disnea, endurecimiento cutáneo, fenómeno de Raynaud y pérdida de peso. Se identificó taquipnea, hiperpigmentación cutánea generalizada y extremidades con endurecimiento cutáneo, debilidad muscular, hipoestesia e hiporreflexia; así como hiperprolactinemia, testosterona baja, hipotiroidismo y enfermedad de Addison; los anticuerpos antinucleares y antiScl-70 fueron negativos. Los potenciales evocados somatosensoriales indicaron

neuropatía periférica y la electromiografía, polineuropatía axonal severa. Radiografía torácica: infiltrado reticular bilateral y ensanchamiento mediastinal. Electrocardiograma: hipertensión arterial pulmonar moderada. Tomografía toracoabdominal: ganglios axilares, mediastinales y retroperitoneales. Con la biopsia se identificó enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular. El paciente recibió rituximab.

Conclusiones: si bien la experiencia con el rituximab aún es limitada, en el caso descrito se observó buena respuesta.

Palabras clave

hiperplasia de ganglio linfático gigante
síndrome POEMS

Resumen

Se encontró paciente taquipneico, con hiperpigmentación cutánea generalizada (figura 1), sin trastornos en tórax ni abdomen. En las extremidades, engrosamiento cutáneo en manos y pies, fuerza muscular 4/5 en las extremidades, hipoestesia en “guante” y “calcetín”, reflejos osteotendinosos disminuidos 1/4, con ausencia de reflejos patológicos.

La biometría hemática, la química sanguínea y las pruebas de función hepática fueron normales. Con otros estudios se registraron los siguientes resultados:

- *Gasometría:* pO_2 de 69 mm Hg, pCO_2 de 28 mm Hg y saturación de O_2 de 94 % con fracción inspirada de oxígeno de 33 %.
- *Perfil hormonal:* triyodotironina de 44.8 ng/dL (normal de 84 a 172), tiroxina de 0.74 ng/dL (normal de 0.8 a 1.8), hormona estimulante de la tiroides de 4.87 μ UI/mL (normal de 0.4 a 4), hormona adrenocorticotropa de 386 pg/mL (normal de 5 a 46), cortisol de 14.7 μ g/dL (normal de 5 a 25), prolactina de 24.6 ng/mL (normal de 2.5 a 17) y testosterona de 28.8 ng/dL (normal para su grupo de edad de 181 a 772).
- *Electroforesis de proteínas séricas:* hipergammaglobulinemia policlonal.

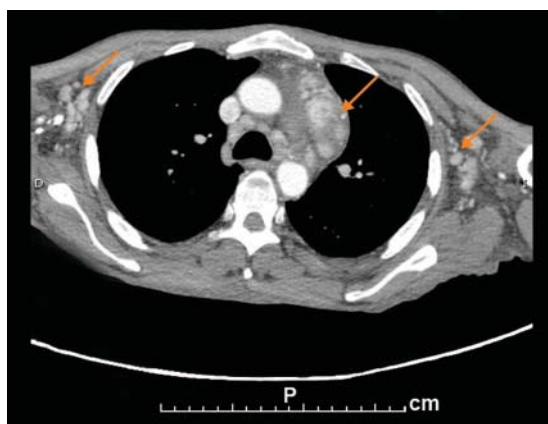
- *Perfil inmunológico:* anticuerpos antinucleares de 1:80, patrón moteado fino, anticentrómero y anti-Scl-70 negativos.
- *Electromiografía:* polineuropatía severa de tipo degeneración axonal de miembros inferiores, así como potenciales evocados somatosensoriales de nervio cubital y peroneo con retardo en la conducción a nivel del sistema periférico bilateral.
- *Ecocardiograma:* hipertensión arterial pulmonar moderada (presión sistólica de la arteria pulmonar de 58 mm Hg) con fracción de eyección ventricular izquierda de 65 %.
- *Biopsia de piel:* dermatitis perivascular linfocítica superficial y profunda, sin esclerodermia.
- *Radiografía de tórax:* infiltrado reticular bilateral y ensanchamiento mediastinal.
- *Tomografía toracoabdominal:* actividad ganglionar en región axilar, mediastinal y retroperitoneal, así como una lesión ósea blástica en L4 (figura 2).

El paciente fue sometido a exploración quirúrgica con toma de biopsia incisional de lesión mediastinal. Con el análisis histológico se identificaron folículos formados por linfocitos de la zona del manto con centros germinales hialinizados y proliferación



Figura 1 Hiperpigmentación cutánea de mano y pie

Figura 2 Tomografía contrastada de tórax con ventana para mediastino. Se observan zonas de actividad ganglionar en mediastino y en región axilar bilateral (flechas)



concéntrica alrededor de un vaso sanguíneo central (patrón “en paleta de caramelo”); la región interfolicular presentaba incremento en los vasos pequeños de las paredes hialinizadas (figura 3). Los resultados de las pruebas inmunohistoquímicas fueron los siguientes: CD20 (plan B) positivo (zona B), CD3 (plan T) positivo (zona T), CD34 positivo (vasos sanguíneos), CD21 positivo, Bcl-2 positivo (patrón reactivo) y Ki-67 positivo (patrón reactivo). Se concluyó que se trataba de enfermedad de Castleman hialina vascular.

Por la multiplicidad de las zonas afectadas se consideró una variedad multicéntrica y se inició tratamiento con rituximab, 375 mg/m² de superficie corporal, cada siete días por cuatro semanas, con lo cual el paciente mejoró: de 50 puntos en la escala de Karnofsky al ingreso hospitalario pasó a 80 puntos.

Discusión

El caso descrito cumplió con los criterios para enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular variante de POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein* y *skin changes*). La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo no clonal y una de las causas más comunes de linfadenopatía no neoplásica. Debido a sus diversas

manifestaciones y a la afección de cualquier región del cuerpo, puede ser una imitadora de trastornos malignos y benignos de cuello, tórax y abdomen. Ha sido relacionada con linfoma, virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome paraneoplásico, discrasias sanguíneas y síndrome POEMS.¹³

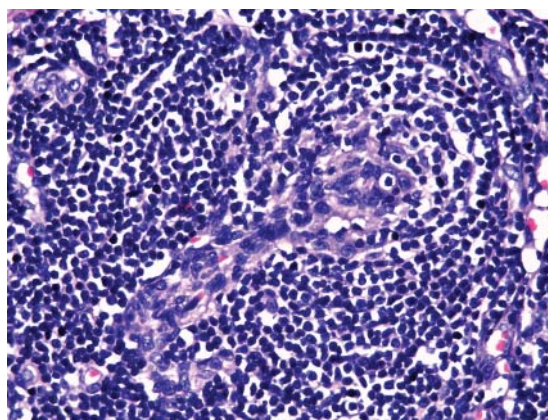
La enfermedad de Castleman incluye un espectro de variantes histopatológicas: hialina vascular, de células plasmáticas y mixta. El tipo hialino vascular se caracteriza por hiperplasia folicular linfóide de linfocitos de la zona del manto con centros germinales atrésicos, parcial o totalmente reemplazados por depósitos de material hialino, y atravesados radialmente por vasos penetrantes, formando una estructura con aspecto similar a una “paleta de caramelo”. En la variedad de células plasmáticas se presenta una hiperplasia folicular de grandes centros germinales hiperplásicos, en la cual el área interfolicular es ocupada por grandes capas de células plasmáticas. El tipo mixto muestra elementos de ambos tipos.⁹ Hay dos formas clínicas: la localizada y la multicéntrica.^{10,11} En la forma localizada hay solo un sitio de afección ganglionar: mediastino (60 a 75 %), cuello (20 %) o abdomen (10 %);¹¹ generalmente es asintomática o se relaciona con síntomas por el efecto de masa. Las manifestaciones sistémicas son raras. La variedad hialina vascular es la más frecuente y puede ser curable con la resección quirúrgica del tumor.^{1,4,10,12}

La forma multicéntrica de la enfermedad de Castleman es menos común pero más agresiva. Se caracteriza por linfadenopatía generalizada y el tipo histológico más frecuente es el de las células plasmáticas. Generalmente se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre, diaforesis nocturna, fatiga, anorexia, pérdida de peso, organomegalia y edema.⁴ Los pacientes con enfermedad multicéntrica requieren tratamiento sistémico y el rango de supervivencia es de 14 a 30 meses, sin embargo, algunos pacientes viven solo unas semanas después del diagnóstico y otros hasta 20 años.^{4,10}

En nuestro caso se identificó síndrome paraneoplásico POEMS —también llamado síndrome de Crow-Fukase, síndrome PEP (discrasia de células plasmáticas, endocrinopatía y polineuropatía) o síndrome de Takatsuky—, el cual está relacionado con un trastorno de células plasmáticas subyacente.^{14,15} El diagnóstico comprende los siguientes criterios:¹⁶

- **Mayores mandatorios:** polineuropatía (típicamente desmielinizante) y trastorno proliferativo monoclonal de células plasmáticas.
- **Mayores:** enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas y elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular.
- **Menores:** organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía), sobrecarga del volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis),

Figura 3 Folículo en “paleta de caramelo”: linfocitos de la zona del manto dispuestos de forma radiada con un vaso sanguíneo central y proliferación endotelial (hematoxilina-eosina, 40x)



endocrinopatía (adrenal, tiroidea, hipofisaria, gonadal, paratiroidea o pancreática), cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangioma glomeroide, plétora, eritema, blanqueamiento ungüeal), papiledema y trombocitosis-policitemia.

- *Otros síntomas y signos:* acropaquias, pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, diátesis trombótica, diarrea, niveles bajos de vitamina B₁₂.

El paciente reunió varios criterios: neuropatía periférica (presente en todos los casos), enfermedad de Castleman (11 a 25 %), lesiones óseas (27 a 97 %), linfadenopatía (26 a 74 %), hipogonadismo (55 a 89 %), hiperprolactinemia (5 a 20 %), diabetes mellitus (3 a 36 %), hipotiroidismo (9 a 67 %), hiperpigmentación (46 a 93 %), engrosamiento cutáneo (5 a 43 %), hipertensión pulmonar (36 %) y pérdida de peso (37 %).¹⁶

Para confirmar el diagnóstico de síndrome POEMS se requiere la conjunción de dos criterios mayores

mandatorios, un criterio mayor y un criterio menor.¹⁶ El paciente solo presentó uno de los dos criterios mayores mandatorios, ya que solo pudo confirmarse hipergammaglobulinemia policlonal sin una proteína monoclonal, hallazgo frecuente en la enfermedad de Castleman.^{15,16} Por tal razón, la clasificación fue enfermedad de Castleman variante de POEMS.¹⁶

El paciente fue tratado con rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD20. Aunque la experiencia con este fármaco es limitada para la enfermedad de Castleman multicéntrica, ha mostrado buenos resultados, con una supervivencia libre entre 16 y 40 meses.¹⁷⁻²⁰ El paciente presentó mejoría funcional comprobada por incremento de 30 puntos en la escala de Karnofsky.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aHospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Abraham Edgar Gracia-Ramos
Correo electrónico: ken_monsters@hotmail.com

Referencias

- Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(4):354-9.
- Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer.* 2001;92(3):670-6.
- Roca B. Castleman's disease. A review. *AIDS Rev.* 2009;11(1):3-7.
- El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist.* 2011;16(4):497-511.
- Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: case No. 40231. *N Engl J Med.* 1954;250(23):1-5.
- Castleman B, Iverson L, Menéndez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer.* 1956;9(4):822-30.
- Flendrig JA. Bening giant lymphoma: the clinical signs and symptoms. *Folia Med Neerl.* 1969;12:119-20.
- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972;29(3):670-83.
- Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(4):236-46.
- Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol.* 2005;129(1):3-17.
- Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol.* 2004;43(8): 698-704.
- Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: a rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Intern Med.* 2007;18(2):87-9.
- Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics.* 2011; 31(6):1793-807.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101(7):2496-506.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev.* 2007; 21(6):285-99.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(7):591-601.
- Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol.* 2006;76(2):119-23.
- Ocio EM, Sánchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol.* 2005;78:302-5.
- Nicoli P, Familiari U, Bosa M, et al. HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: early and sustained complete remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi sarcoma. *Int J Hematol.* 2009;90(3):392-6.
- Ibrahim K, Maghfoor I, Elghazaly A, et al. Successful treatment of steroid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with Castleman disease with anti-CD-20 antibody (rituximab). *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(2):100-2.