

## Enfermedad de Castleman: reporte de un caso

René Bourlon,\* Cecilia Gallegos,\*\* Alejandra Zárate-Osorno,\*\*\* Jessica Carrillo,\* Micaela Martínez,\* Pamela Vázquez,\* Myrna Candelaria\*\*\*\*

### RESUMEN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento linfoproliferativo atípico, de evolución variable, con pronóstico grave en ausencia de tratamiento. Las causas de la mortalidad en estos pacientes son: infecciones, insuficiencia renal y neoplasias (incluido el linfoma y el sarcoma de Kaposi). Se describe el caso de un varón de 38 años de edad, con enfermedad de Castleman multicéntrica avanzada, que acudió con síndrome de desgaste y adenomegalia generalizada; recibió tratamiento con quimioterapia y con el anticuerpo monoclonal anti-CD20. El conocimiento y sospecha clínica de esta enfermedad es indispensable para permitir el tratamiento oportuno y evitar las complicaciones.

**Palabras clave:** enfermedad de Castleman, padecimientos linfoproliferativos, virus y hematología.

### ABSTRACT

Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disease, changes in variable, with poor prognosis without treatment. The causes of mortality in these patients include infection, renal failure and malignancies (including lymphoma and Kaposi's sarcoma). We describe the case of a male 38 years old with advanced multicentric Castleman's disease who presented with wasting syndrome and generalized lymphadenopathy, was treated with chemotherapy and monoclonal antibody anti-CD20. The knowledge and clinical suspicion of this disease is essential to allow prompt treatment and avoid complications.

**Key words:** Castleman, lymphoproliferative disorders, viruses and hematology.

**L**a enfermedad de Castleman es un padecimiento raro, que se caracteriza por gran crecimiento del tejido linfoide. Después de su descripción inicial, en 1954,<sup>1</sup> también se le conoce como hiperplasia gigante de ganglios linfáticos, hamartoma de ganglios linfáticos,

linfo-reticuloma folicular, linfoma gigante benigno, hamartoma linfoide angiomatico o hiperplasia angiofolicular de ganglios mediastinales.<sup>2</sup> Este padecimiento linfoproliferativo se clasifica de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de los ganglios afectados como hialino-vascular, de células plasmáticas o tipo mixto.<sup>3</sup> El tipo hialino-vascular es asintomático y localizado, se trata con resección quirúrgica; el tipo de células plasmáticas suele ser multicéntrico, aunque también puede estar localizado y, en general, requiere tratamiento sistémico. Sin tratamiento, el pronóstico de esta enfermedad es grave. Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica son infecciones, insuficiencia renal y neoplasias, incluidos el linfoma y sarcoma de Kaposi.<sup>4</sup> La enfermedad de Castleman multicéntrica suele ser resistente al tratamiento con esteroides o quimioterapia y requiere otras modalidades terapéuticas, como interferón-alfa o el anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 rituximab.

El propósito de este informe es revisar las características clínicas de otras series reportadas con enfermedad de

\* Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\* Departamento de Patología. Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\*\* Departamento de Patología. Hospital Español de México.

\*\*\*\* Departamento de Hematología. Hospital Angeles del Pedregal. Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

Correspondencia: Dr. René A. Bourlon Cuéllar. Hospital Ángeles del Pedregal. Departamento de Medicina Interna. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 476. Colonia Héroes de Padierna. México 107000, DF. Correo electrónico: rene6@Prodigy.net.mx  
Recibido: 10 de mayo 2011. Aceptado: septiembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuéllar R, Gallegos C, Zárate-Osorno A, Carrillo J, Martínez M y col. Enfermedad de Castleman: reporte de un caso. Med Int Mex 2012;28(1):67-72.

Castleman, así como compararlas con este caso. También se señala el estado actual del conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad y se describen las opciones terapéuticas actuales.

## RESUMEN DEL CASO

Paciente masculino de 38 años de edad, sin antecedentes familiares de neoplasia y con historia personal de hipertiroidismo un año antes de su atención. Acudió a urgencias por un padecimiento de siete meses de evolución con malestar general, artralgias, mialgias, fiebre de predominio nocturno y pérdida de peso de 27 kg. Seis meses antes se añadió crecimiento ganglionar cervical, bilateral, así como dolor abdominal de intensidad progresiva, que fue el motivo de acudir a urgencias. A la exploración física se encontró a un paciente en malas condiciones generales, con atrofia muscular generalizada, adelgazado, con hepatoesplenomegalia y adenomegalia generalizada, fijas, aumentadas de consistencia, sobre todo en la axila derecha y supraclavicular bilateral, así como nódulos subcutáneos en los codos y las rodillas y edema en las extremidades inferiores ++. A excepción de una discreta disminución de la fuerza (2/4) en las cuatro extremidades, el resto de la exploración neurológica fue normal. No se encontraron reflejos patológicos.

Sus estudios de laboratorio mostraron: inmuno-electroforesis de proteínas, con un pico monoclonal, IgG 2 596 (540 – 2034), VSG 30 mm/h (0-5), PCR (proteína C reactiva) 1:160, albúmina 2.5 g/dL (3.5-5), globulinas 7.1, VIH (-), C3 28.5 mg/dL (76-164), C4 6.4 mg/dL (12-48.7), los anticuerpos anti-ANCA y anti-RNP fueron positivos (1:30, 2.73, respectivamente), la búsqueda de HHV-8 por PCR fue negativa <1:20. La biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento tiroideo, y demás pruebas de funcionamiento hepático, resultaron normales. La TAC mostró adenomegalia múltiple: mediastinal, axilar derecha, un conglomerado ganglionar en el retroperitoneo, desde el nivel subfrénico hasta la región inguinal derecha de 15 x 5 x 17 cm, en continuidad con adenomegalia palpable, y hepatoesplenomegalia. La biopsia del ganglio linfático de la región inguinal derecha, con conservación de su arquitectura, y los folículos de la corteza, mostraron hiperplasia de la zona del manto, con ligera disposición en capas concéntricas de los linfocitos (“en tela de cebolla”) y centros germinales pequeños, con hiperplasia de las

células dendríticas foliculares y aislados vasos hialinizados que penetran a los mismos, parecidos a los observados en la variante hialino-vascular de la enfermedad de Castleman. Las zonas interfolícular, paracortical y sinusoides estaban repletas de células plasmáticas y, en la zona interfolícular y paracortical, se encontraron aislados inmunoblastos.

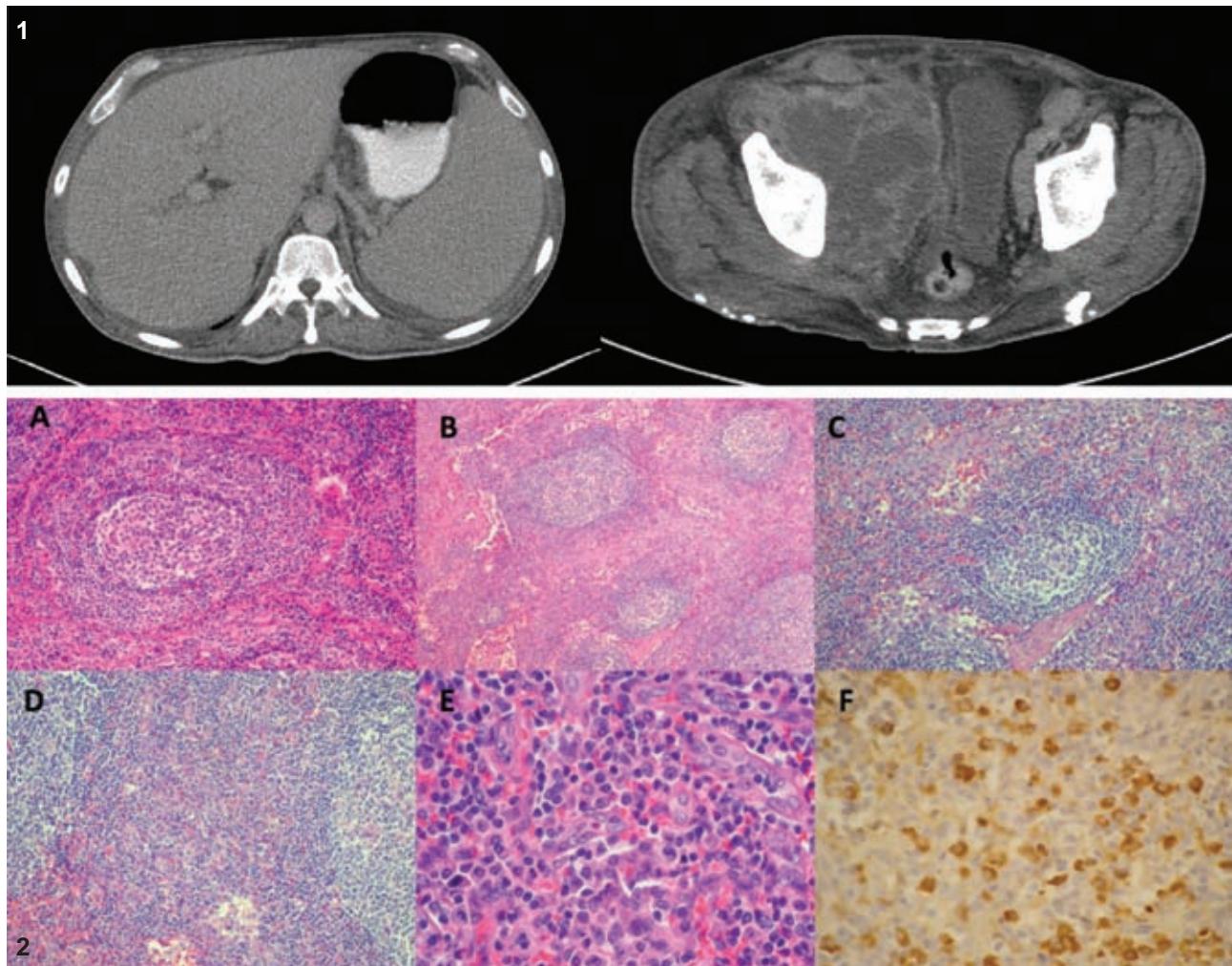
Las tinciones de inmunohistoquímica demostraron conservación de las zonas B y T, así como policlonalidad de las células plasmáticas, con relación kappa:lambda 3:1. Estos cambios se consideraron compatibles con enfermedad de Castleman tipo células plasmáticas. La inmunotinción para HHV-8 fue negativa (Figura 1).

El paciente se trató con predinisona y el anticuerpo monoclonal anti CD-20, rituximab cada dos semanas. Recibió tres dosis de este esquema pero, desafortunadamente, falleció por hemorragia gastrointestinal, sin poder establecer la causa de la misma.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento raro, del que se ignora su incidencia real, ocurre por igual en hombres y mujeres y no se ha descrito preferencia por alguna raza.<sup>5</sup> Se caracteriza por una hiperplasia no clonal en los ganglios linfáticos. Clínicamente se puede presentar como un padecimiento localizado (unicéntrico) o multicéntrico. Es muy importante diferenciar entre los dos tipos de enfermedad de Castleman: hialino-vascular o de células plasmáticas; ambos son de diferente morfología y clínica. El tipo más frecuente es el hialino-vascular, que se caracteriza por folículos con zona del manto muy ensanchada, dispuestos en capas concéntricas, con aspecto en “tela de cebolla” y con uno o dos centros germinales con notable hiperplasia de las células folículares dendríticas, así como un vaso sanguíneo de pared gruesa, hialinizada, que entra perpendicular al centro germinal. La zona interfolícular muestra una hiperplasia notable de vasos sanguíneos y las células plasmáticas son escasas. El tipo de células plasmáticas puede tener folículos linfoides semejantes a los del tipo hialino-vascular y lo más notable es la plasmocitosis, con mantos de células plasmáticas que dilatan los sinusoides y que también pueden encontrarse en la zona paracortical e interfolícular.

Desde el punto de vista clínico, el tipo hialino-vascular cursa asintomático y casi siempre se localiza en una región ganglionar, como el mediastino. El tipo de células plas-



**Figura 1.** (1) Tomografía computada que muestra adenomegaly generalizada: mediastinal, axilar derecha, hepato-esplenomegalia, así como un conglomerado ganglionar localizado en el retroperitoneo de 15 x 5 x 7 cm. (2) Hallazgos histológicos que muestran la afectación de todos los compartimientos ganglionares. (A) Células plasmáticas e inmunoblastos en la región interfollicular. Las tinciones de inmunohistoquímica fueron positivas para BCL-2 (B), Ki67 (C), CD21 en un patrón reactivo en los centros germinales (D), y focalmente positivo para CD30 (inmunoblastos) (E), así como cadenas ligeras kappa en las células plasmáticas (F).

máticas también puede ser localizado; sin embargo, con mayor frecuencia es multicéntrico y los pacientes tienen hallazgos de laboratorio como hipergamaglobulinemia policlonal y, a veces, síntomas generales.

No se ha descrito un mecanismo definitivo en la patogénesis y progresión de la enfermedad de Castleman. El tipo de CD se ha asociado con algunos virus, como el herpes virus tipo 8 (HHV-8); también se ha evaluado el papel de algunas citocinas específicas o poblaciones de linfocitos B, pero no se tienen datos concluyentes.<sup>6,7</sup> El

HHV-8, también conocido como herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, coexiste en la mayoría de los casos de enfermedad de Castleman tipo células plasmáticas multicéntricas. Algunos estudios han encontrado correlación entre la cantidad de ADN del HHV8 y el tejido afectado por enfermedad de Castleman, o los síntomas provocados por esta enfermedad. A pesar de estos resultados, no se ha determinado de forma concluyente la asociación etiológica de HHV8 y la enfermedad de Castleman.

En la patogénesis de la enfermedad de Castleman también son importantes algunos mediadores de la inflamación, como la interleucina-6 (IL-6), que tiene particular relevancia porque estimula la proliferación de células B y se expresa en los tejidos afectados por enfermedad de Castleman. Aún más, algunos estudios experimentales han demostrado que el aumento en la producción de IL-6 puede producir síntomas similares a la enfermedad de Castleman. La IL-6 del HHV-8 también puede contribuir a la aparición de enfermedad de Castleman, al favorecer la inducción del factor de crecimiento del endotelio vascular y la angiogénesis, así como también estimular la proliferación de células B. Otros posibles mediadores para enfermedad de Castleman son el factor de crecimiento epidérmico y el alfa-interferón.<sup>8</sup>

La variedad de células plasmáticas se manifiesta con predominio en la sexta década de la vida, pero este caso es particularmente interesante, por presentarse en un varón de menor edad, de forma muy agresiva y sin otras afecciones que pudieran explicar este curso, como la infección por VIH.<sup>9,10,11</sup>

Las características clínicas de la enfermedad de Castleman son variables. Los pacientes con la variedad de células plasmáticas o de tipo mixto, con frecuencia, tienen manifestaciones sistémicas que pueden ser graves: fiebre, diaforesis, debilidad, fatiga, hiporexia y pérdida de peso.<sup>4,5</sup> La mayoría de los pacientes también tiene: linfadenopatía multifocal y hepato-esplenomegalia. También pueden aparecer síntomas pulmonares: tos, disnea o hemoptisis, así como lesiones cutáneas. En casos avanzados o severos se documentan: ascitis, derrame pleural y edema distal de las extremidades, como fue en el caso de este paciente, quien acudió a urgencias con síndrome de desgaste.<sup>12,13</sup> Estos pacientes también padecen anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, alteración de pruebas de funcionamiento hepático, hipoalbuminemia e hipergamalobulinemia, como fue en este caso.

Los pacientes con variedad hialino vascular, unicéntrica pueden permanecer asintomáticos por meses o años,<sup>14,5</sup> o manifestaciones locales, como: dolor secundario al crecimiento tumoral.

La enfermedad de Castleman es un padecimiento policlonal y los casos con enfermedad multicéntrica evolucionan a padecimientos linfoproliferativos monoclonales malignos, como el linfoma de células grandes B, como se señala en el Cuadro 1.<sup>15,16</sup> También se conocen casos, en

particular del tipo de células plasmáticas multicéntricas, con evolución rápida, agresiva y fatal en semanas, como fue el caso que aquí se reporta.<sup>17</sup>

Por lo que se refiere a las opciones de tratamiento, éstas se basan en pequeñas series de pacientes, resultados obtenidos en padecimientos similares u opiniones de expertos. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica se tratan con biopsia excisional, cuando ésta no es factible, puede considerarse el tratamiento con radioterapia.<sup>18</sup>

La enfermedad de Castleman multicéntrica requiere tratamiento sistémico. Los glucocorticoides disminuyen los síntomas, el tamaño ganglionar y pueden corregir algunas alteraciones de laboratorio. Sin embargo, esta ventaja es transitoria y las manifestaciones recaen al suspender el tratamiento. Se han prescrito algunos antiangiogénicos, como la talidomida, con resultados modestos.<sup>19</sup> Se ha administrado quimioterapia sistémica a pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica; en casos no severos se han prescrito: ciclofosfamida, vinblastina o etopósido; para casos más severos, se han combinado agentes de quimoterapia, como ciclofosfamida, doxorrubicina, vin-cristina y prednisona. Estas modalidades de tratamiento sólo deben prescribirlas los médicos especialistas debido a los efectos secundarios de estos fármacos y el incremento del riesgo de infecciones en pacientes VIH positivos.<sup>5,18,19</sup> El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, presente en las células linfoideas infectadas por HHV-8. También se ha indicado como monoterapia,<sup>20,21</sup> en combinación con talidomida,<sup>22</sup> o con quimioterapia,<sup>23</sup> seguido de mantenimiento con rituximab.

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6, también ha demostrado resultados promisorios en casos aislados, con disminución de los síntomas, de las adenomegalias y restablecimiento de las alteraciones de laboratorio. Los efectos secundarios observados son: dislipidemia e infecciones.<sup>24</sup>

De acuerdo con el posible papel de los agentes virales y la patogénesis de la enfermedad de Castleman para su tratamiento se han prescrito medicamentos antivirales contra HHV-8, como: ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet<sup>10,25</sup>.

El espectro clínico de la enfermedad de Castleman es amplio y parece representar a varias entidades clínico-patológicas. A pesar de que el surgimiento del HHV-8 y VIH como posibles agentes causales relacionados con la enfermedad de

**Cuadro 1:** Clasificación de la OMS, 2008: Neoplasias maduras de células B [16].

- Leucemia linfocítica crónica/ linfoma de linfocitos pequeños.
- Leucemia prolinfocítica de células B.
- Linfoma esplénico de la zona marginal.
- Leucemia de células peludas.
- Leucemia/linfoma esplénico no clasificable.
- Linfoma linfoplasmacítico
- Enfermedad de cadenas pesadas.
- Mieloma de células plasmáticas.
- Plasmocitoma solitario de hueso.
- Plasmocitoma extra-óseo.
- Linfoma de células B, de la zona marginal extranodal, del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).
- Linfoma de células B, nodal , de la zona marginal.
- Linfoma folicular.
- Linfoma centro-folicular cutáneo primario
- Linfoma de células de manto.
- Linfoma difuso de células grandes B.
- Granulomatosis linfomatoide.
- Linfoma primario mediastinal de células grandes B.
- Linfoma intravascular de células grandes B.
- Linfoma difuso de células grandes B, primario cutáneo.
- Linfoma de células grandes B, ALK +
- Linfoma plasmablastico.
- Linfoma primario de serosas.
- Linfoma de células grandes B, que surge la enfermedad de Castleman multicéntrica, asociada a HHV-8.**
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt.
- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y la enfermedad de Hodgkin clásica.
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.
- Linfoma de Hodgkin clásico.
- Linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclerosis nodular.
  - Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos.
- Linfoma de Hodgkin clásico, de celularidad mixta.
- Linfoma de Hodgkin clásico, con deplección linfocítica.

Castleman, incrementaron el interés por el estudio de esta entidad, aún los aspectos etiopatogénicos siguen siendo motivo de controversia. Es indispensable el estudio histológico durante la evaluación de neoplasias ganglionares, así como la sospecha clínica y patológica de las diferentes variedades de enfermedad de Castleman, para permitir un tratamiento oportuno y evitar el deterioro clínico de los pacientes y que éstos se diagnostiquen con enfermedad avanzada, como lo fue el caso clínico que aquí se reporta.

**REFERENCIAS**

1. Castleman B, Towne V. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case no 40231. N Engl J Med 1954;250:1001-1005.
2. Bowne J, Lewin JJ, Filippa DA, et al. The Management of Unicentric and Multicentric Castleman's Disease. A Report of 16 Cases and a Review of the Literature. Cancer 1999;85:706-717.
3. 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;29:670-683.
4. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. J Clin Oncol 1985;3:1202-1216.
5. Roca B. Castleman's Disease. A Review. AIDS Rev 2009;11:3-7.
6. Casper C. New approaches for the treatment of human herpesvirus 8-associated disease. Rev Med Virol 2008;18:321-329.
7. Candelaria M, Luna-Ochoa E, Labardini-Mendez J, et al. Virus y neoplasias hematológicas. Rev del Instituto Nacional de Cancerología 2009;4:217-235.

8. Dham A, Peterson B. Castleman Disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:354-359.
9. Cronine D, Warneke WA. Castleman's Disease. An Update on Classification and the Spectrum of Associated Lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16:236-246.
10. Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. HIV-associated multicentric Castleman's Disease. *Am J Hematol* 2008;83:498-503.
11. Mylona E, Baraboutis L, Lekakis L, et al. Multicentric Castleman's Disease in HIV infection: a systemic review of the literature. *AIDS Rev* 2008;10:25-35.
12. Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's Disease among Japanese: A report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;16:391-398.
13. Jongsma T, Verburg R, Geelhoed-Duijvestein P. Castleman's Disease: A rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Inter Med* 2007;18:87-89.
14. González-Guerra E, Harmo MR, Fariña FC, et al. Glomeruloid haemangioma is not always associated with POEMS syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:800-803.
15. Oksehendler E, Boulanger E, Galicier L. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002;99:2331-2336.
16. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-531.
17. Coca S, Salas I, Martínez R, et al. Meningeal Castleman's Disease with multifocal involvement: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2008;88:37-41.
18. Sobrevilla-Calvo P, Avilés-Salas A, Cortés-Padilla D, et al. Características clinicopatológicas de la enfermedad de Castleman's. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cir Ciruj* 2009;77:187-192.
19. Starkey C, Joste N, Lee F. Near total resolution of multicentric Castleman's Disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006;81:303-304.
20. Gerard L, Berezne A, Galicier L. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent HIV associated multicentric Castleman's disease. ANRS 117 Castleman B trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-3356.
21. Bower M, Powles T, Williams S. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman's Disease. *Ann Intern Med* 2007;147:836-839.
22. Stary G, Kohrgruber N, Herneth A, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman's Disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008;22:1232-1234.
23. Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, et al. Complete remission and virologic response to combined chemoimmunotherapy (R-CVP) followed maintenance in HIV-negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman's Disease. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2224-2226.
24. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2007;46:771-774.
25. Casper C, Krantz E, Corey L. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind placebo controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008;198:23-30.