



# Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea

Mario Ramón García-Arias,<sup>1</sup> Leticia Ramírez-García,<sup>3</sup> Adriana Paula Matamoros-Mejía,<sup>3</sup> Lidia Araceli Armengual-Rodríguez,<sup>4</sup> María Irene Rivera-Salgado,<sup>5</sup> Rosa María Vicuña-González,<sup>5</sup> Alejandra Espino-Bazán,<sup>6</sup> Rodolfo Ramírez-Del Pilar<sup>2</sup>

## Resumen

La enfermedad de Castleman es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos con dos formas de manifestación: variedad unicéntrica y multicéntrica. En términos histológicos se caracteriza por ganglios linfáticos con hiperplasia del centro germinal y aumento en la vascularidad. Se comunica el caso de una paciente de 70 años de edad con antecedente de trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, que acudió a consulta por padecer astenia, pérdida de peso, dolor abdominal y disnea de evolución progresiva; a la que se le encontró un tumor retroperitoneal y derrame pleural derecho. Se plantea el abordaje del caso y se revisa la bibliografía, ya que se estima la incidencia en 21-25 casos por un millón de habitantes, sólo 14% de los casos reportados con manifestación retroperitoneal.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Castleman; trastornos linfoproliferativos; derrame pleural.

Med Int Méx. 2018 March;34(2):321-326.

## Multicentric Castleman's disease in a patient post-transplanted of bone marrow.

Mario Ramón García-Arias,<sup>1</sup> Leticia Ramírez-García,<sup>3</sup> Adriana Paula Matamoros-Mejía,<sup>3</sup> Lidia Araceli Armengual-Rodríguez,<sup>4</sup> María Irene Rivera-Salgado,<sup>5</sup> Rosa María Vicuña-González,<sup>5</sup> Alejandra Espino-Bazán,<sup>6</sup> Rodolfo Ramírez-Del Pilar<sup>2</sup>

## Abstract

Castleman's disease is a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders (LPD'S), which has two types of presentation, unicentric (UCD) and multicentric (MCD) variety. Histologically it is characterized by lymph nodes with hyperplasia of germinal centers and increased vascularity. This article reports the clinical case of a 70-year-old female with previous autologous hematopoietic stem

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Médico adscrito, Departamento de Patología. Hospital Regional de Poza Rica, Petróleos Mexicanos, Poza Rica, Veracruz.

<sup>5</sup> Médico adscrito, Departamento de Patología.

<sup>6</sup> Residente de Patología, Departamento de Patología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 12 de julio 2017

**Aceptado:** octubre 2017

## Correspondencia

Dr. Mario Ramón García Arias  
mario.aris7@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Ramírez-García L, Matamoros-Mejía AP, Armengual-Rodríguez LA y col. Enfermedad de Castleman multicéntrica en una paciente postrasplantada de médula ósea. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):321-326.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1532>

cell transplant. She arrived with asthenia, weight loss, abdominal pain and progressive dyspnea. A retroperitoneal tumor and right pleural effusion were found. Clinical approach and bibliographic review are reported, the incidence estimation for this disorder is 21-25 cases per million population, and only 14% of reported cases had a retroperitoneal presentation.

**KEYWORDS:** Castleman's disease; Lymphoproliferative disorders; Pleural effusion.

## ANTECEDENTES

En 1954 Benjamín Castleman describió la enfermedad de Castleman en un paciente con sospecha de timoma, posteriormente, en 1956, realizó la descripción en una serie de 13 casos de masas mediastinales,<sup>1</sup> en los que describió histológicamente la existencia de folículos con centro germinal atrófico, rodeado de una zona de manto prominente con pequeños linfocitos con una morfología característica "en capa de cebolla".<sup>2</sup>

La incidencia reportada de este trastorno linfoproliferativo ha sido baja, hasta 1984 en todo el mundo se tenía registro de sólo 235 casos.<sup>3</sup> En la actualidad, aunque se considera subdiagnosticada, se calcula una incidencia de enfermedad de Castleman de 21 a 25 casos por millón de personas/año, sólo 14% de los casos reportados con manifestación retroperitoneal.<sup>4,5</sup>

Se acepta el epónimo de enfermedad de Castleman en tres variedades histopatológicas de trastornos linfoproliferativos subclasicados por Keller:<sup>6</sup> variedad hialino-vascular (HV es la más frecuente: hasta 90%), variedad de células plasmáticas (PC) y variedad mixta (o tipo células plasmáticas hialino-vascular). En términos clínicos, la enfermedad de Castleman puede

ser unicéntrica (también llamada localizada) o multicéntrica, esta última representa aproximadamente 23% de los casos.<sup>5,7</sup>

La forma localizada usualmente tiene un curso benigno y se alivia en la mayoría de las veces con la escisión quirúrgica de los nódulos linfáticos afectados.<sup>8</sup> En contraste, en la forma multicéntrica, si bien es menos frecuente, sus manifestaciones son sistémicas, con afección de más de una región, tiene un curso potencialmente maligno.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

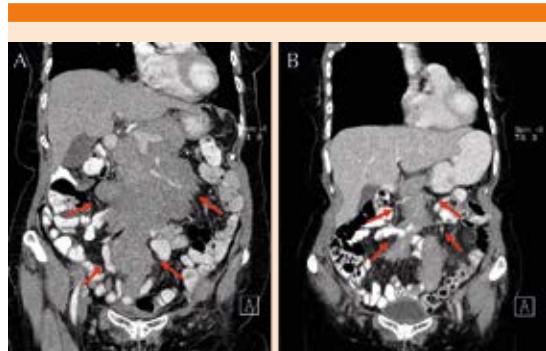
Paciente femenina de 70 años de edad, originaria de Chihuahua, Chihuahua, residente de Poza Rica, Veracruz, sin antecedentes de toxicomanías ni de enfermedades crónicas. En 2011 se le diagnosticó mieloma múltiple IgG kappa estadio clínico III-B, recibió quimioterapia con bortezomib + lenalidomia + dexametasona; finalmente se realizó trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas en noviembre de 2013; en esa ocasión tuvo fibrilación auricular, extrasístoles e hipotensión resistente con recuperación, debido a toxicidad a dimetil sulfóxido. Permaneció asintomática durante seis meses, posterior a lo cual fue dada de alta.

En noviembre de 2016 acudió nuevamente al servicio de urgencias por padecer astenia, adinamia, pérdida de peso y dolor en el epigastrio, de tipo urente, transfictivo. Se realizó un ultrasonido abdominal que reportó probable lesión hepática con infiltración a epiplón, los marcadores tumorales se reportaron alterados: Ca 125 en 579.3 ng/mL y Ca 19.9 en 87 U/mL. La tomografía abdominal con doble contraste mostró un tumor retroperitoneal y derrame pleural derecho de más de 50% del área pulmonar total. Fue valorada por el servicio de hematología donde se consideró la posibilidad de recaída del mieloma múltiple o una segunda neoplasia (**Figuras 1 y 2**).

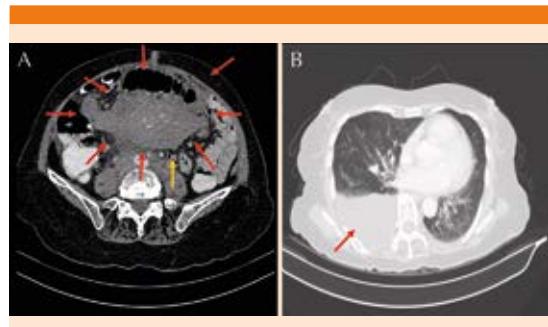
Durante su hospitalización se realizaron los siguientes estudios:

*Toracocentesis evacuadora y diagnóstica:* la citología de líquido pleural reportó cocos grampositivos, eritrocitos 30-35/campo y leucocitos 1400, recibió fluoroquinolona y egresó por mejoría, posteriormente el estudio citopatológico reportó compatibilidad con plasmocitoma.

*Inmunofenotipo en muestra de médula ósea:* células viables 91.8%, sin aislamiento de células sugerentes de malignidad.



**Figura 1.** A. Tumor retroperitoneal corte coronal, previo a quimioterapia. B. Tumor retroperitoneal corte coronal, con disminución del tamaño posterior a ciclo de quimioterapia.



**Figura 2.** A. Tumor retroperitoneal en corte axial (flecha roja), conglomerado ganglionar (flecha amarilla). B. Derrame pleural derecho (ventana para pulmón).

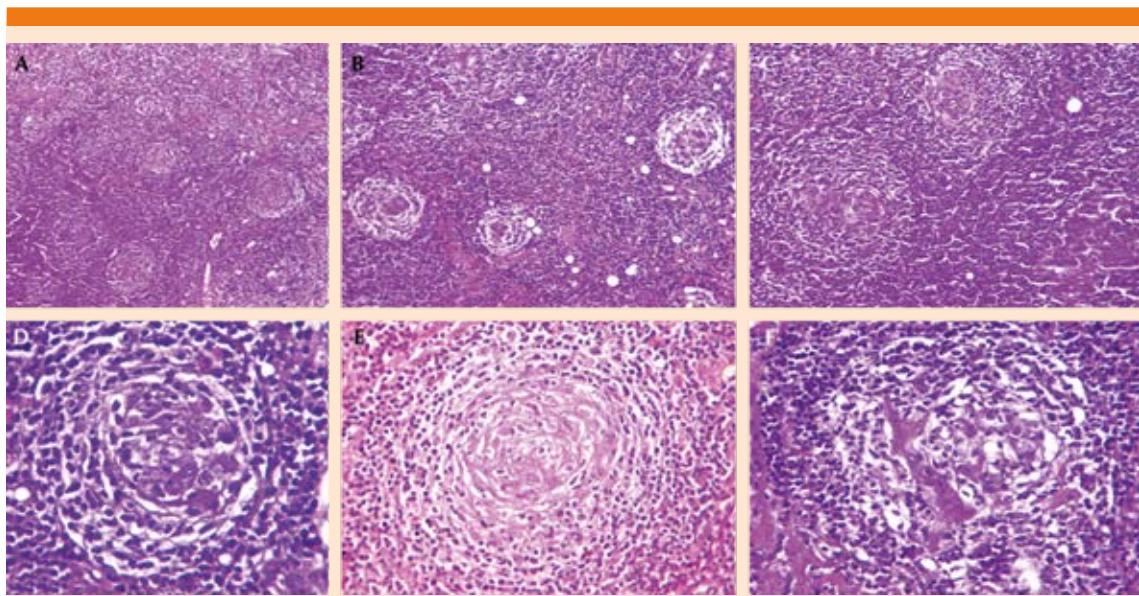
*Electroforesis de proteínas:* proteínas totales 6.5 g/dL, albúmina 3.2 g/dL, globulinas 3.3, gammaglobulina 1.4 g/dL, relación albúmina-globulina 1.0.

*Inmunofijación de proteínas en sangre:* banda monoclonal: IgG: 1569 mg/dL.

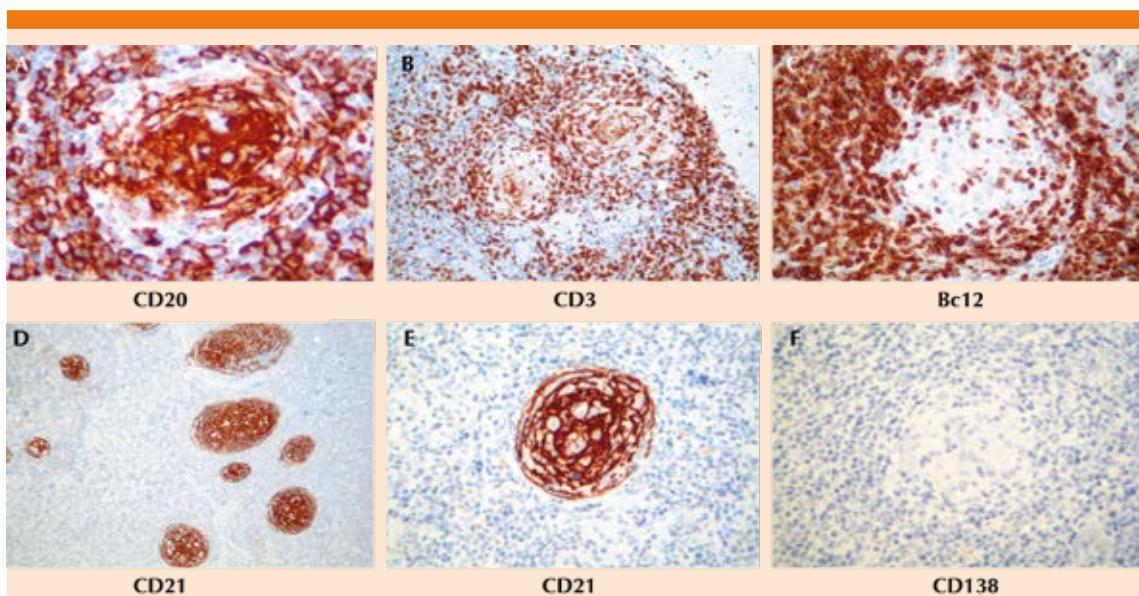
*Biopsia incisional de tumor retroperitoneal:* tejido linfoide maduro, compatible con linfoma no Hodgkin con granulomas tipo Castleman. Con segunda interpretación en el Servicio de Patología el reporte fue de ganglio linfático con enfermedad de Castleman variedad hialino-vascular (**Figura 3**).

*Reporte de inmunohistoquímica:* CD 68: negativo, CD 3: positivo reactivo, CD 20: positivo reactivo, CD 138: negativo, Bcl-2: negativo en centro germinal, Bcl-6: positivo focal, CD 21: positivo en el centro germinal (**Figura 4**).

Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica por biopsia de tumor retroperitoneal de variedad histopatológica hialino-vascular, afección pleural, manifestaciones sistémicas y bioquímicas (hipergammaglobulinemia), por lo que se inició tratamiento con



**Figura 3.** Ganglio linfático que muestra hiperplasia folicular. Fotos panorámicas en las que se observan folículos linfoides de diferentes tamaños (A, B, C). A mayor detalle se observan capas concéntricas de linfocitos en la periferia de los centros germinales, con aspecto en tela de cebolla (D, E), así como vasos de pared hialinizada en el centro de un folículo linfoide (F).



**Figura 4.** Reacciones de inmunohistoquímica que muestran positividad para CD20 en linfocitos B del centro germinal (A), para CD3 en linfocitos del manto y de la zona interfolicular (B), negatividad para bcl-2 en la zona del centro germinal (C) y positividad para CD21 en células dendríticas foliculares de los centros germinales (D, E). No se encontraron células plasmáticas, evidenciadas con esta reacción para CD138 que resultó negativa (F).



quimioterapia al momento con adecuada tolerancia y mejoría clínica.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman tiene baja incidencia, es más frecuente en los adultos jóvenes, comúnmente se manifiesta como una masa con media de tamaño de 5.5 cm; presente principalmente en el tórax (24%), el cuello (20%), el abdomen (18%), el retroperitoneo (14%), los sitios menos comunes son las axilas, las articulaciones y la pelvis,<sup>4</sup> con ligero predominio en el sexo masculino en algunas revisiones,<sup>11</sup> por lo que el caso clínico queda fuera de las manifestaciones más comunes de la enfermedad, más aún, los trastornos linfoproliferativos postrasplante sobrevienen con mayor incidencia posterior a trasplante de órganos sólidos, mientras que en los trasplantes alogénicos de médula ósea la frecuencia global es inferior a 1%.<sup>12</sup> No se cuenta con la incidencia precisa de la enfermedad de Castleman en este grupo específico de pacientes, lo que da relevancia al caso comunicado.

La paciente se diagnosticó con la variedad histológica del subtipo hialino vascular. Este subtipo es el más frecuente y se caracteriza por folículos con centro germinal atrófico, rodeado de una zona de manto prominente (con pequeños linfocitos). Los centros germinales generalmente no contienen linfocitos, sino una población residual de células dendríticas que frecuentemente expresan CD21, CD23, CD35, y el receptor de factor de crecimiento epidermoide. La morfología característica por las células dendríticas se conoce como "en capa de cebolla".<sup>13,14</sup>

La enfermedad de Castleman multicéntrica engloba un espectro de condiciones que dan lugar al solapamiento de manifestaciones clínico-patológicas que hace necesario tomar en cuenta una amplia variedad de diagnósticos

diferenciales según los síntomas y signos que manifieste cada paciente.<sup>15,16</sup>

El mecanismo patogénico fundamental implicado es la actividad desregulada de citocinas,<sup>17</sup> principalmente interleucina 6 en los centros germinales e incluyen nódulos linfáticos de múltiples regiones, lo que ha abierto la puerta al inicio de estudios que tienen como blanco terapéutico tratamientos biológicos dirigidos a esta interleucina.<sup>18</sup> Mientras tanto, la mayor tasa de remisión sostenida se da con la combinación de tratamientos que usualmente se prescriben para tratar linfomas;<sup>16</sup> sin embargo, los beneficios y efectos adversos deben ser equilibrados, especialmente en pacientes mayores con mal estado general.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Castleman se ha relacionado con diversos factores causales, entre los que destacan la inflamación crónica, estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad. La paciente del caso comunicado tenía el antecedente de quimioterapia para tratar mieloma múltiple y trasplante autólogo de células troncales y progenitoras hematopoyéticas. Para establecer el diagnóstico definitivo se precisó la biopsia compatible junto con el cuadro clínico, que se complementó con pruebas de laboratorio e imagen que permitieron establecer el diagnóstico diferencial adecuado, a pesar de que salió del común epidemiológico por la baja incidencia de la enfermedad y por la variedad de manifestación. El tratamiento en la variedad multicéntrica es con quimioterapia, la administración de tratamientos biológicos como anticuerpos monoclonales depende de los resultados de inmunohistoquímica y se espera un futuro prometedor con el blanco terapéutico en la interleucina 6. Por último, el seguimiento a mediano y largo plazos y la vigilancia periódica nos permitirán detectar recurrencias de la enfermedad o degeneración en otras malignidades.

## REFERENCIAS

1. Castleman, B, Ikerson I, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956;9(5):822-830.
2. Said, J. Multicentric Castleman disease: consensus at last? *Blood* 2017;129(12):1569-1570.
3. Spencer TD, Maier RV, Olson HH. Retroperitoneal giant lymph node hyperplasia A case report and review of the literature. *Am Surg* 1984;50(9):509-514.
4. Kinjal, V. A case of Castleman's disease that presented as a retroperitoneal mass. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(5).
5. Munshi N. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1252-1260.
6. 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):670-683.
7. Yalcin A, Avci A. Castleman's Disease. *Internet J Hematol* 2007;4(2):1-6.
8. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3(9):1202-1216.
9. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21(4):291-310.
10. Li Y, Meifeng T, Cortes J, Zijun Y. Clinical and pathological characteristics of HIV-and HHV8- negative Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1658-1668.
11. Chan HKL, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *Blood Med* 2016;3(7):145-158.
12. Escrivá AA, Gómez J, Munárriz B. Trastornos linfoproliferativos postraplante. *Med Clin* 1998;111(1):32-26.
13. Frazier AA. Unicentric *versus* multicentric Castleman disease. *Radiographics* 2016;36(5):1308.
14. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):346-364.
15. Fajgenbaum D, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017;129(12):1646-1657.
16. Zapata SA, López R, Scherling AA. Enfermedad de Castleman multicéntrica tipo hialino-vascular en paciente inmunocompetente. *Gac Med Mex* 2015;151(1):648-654.
17. Hao-wei W, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol* 2016;33(5):293-306.
18. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa Z. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106(8):2627-2632.

## AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.