

PRESENTACIÓN DE CASOS

Anemia drepanocítica y enfermedad de Castleman

Sickle cell anemia and Castleman disease

Dr. Edgardo Espinosa-Estrada, Dra. Annia Hernández-Cabezas, Dr. Carlos Hernández-Padrón, Dr. Luis Ramón-Rodríguez, Dr. Onel Ávila-Cabrera, Dra. Lisette Izquierdo-Cano, Dra.Cs. Marianela Estrada-del Cueto, Dr. Edgardo Espinosa-Martínez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es un proceso linfoproliferativo poco frecuente que se caracteriza por hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos. Existen 2 variedades histológicas bien diferenciadas: la hialino-vascular y la plasmocelular, que a su vez, pueden ser localizadas o multicéntricas. La forma hialino-vascular suele ser asintomática y localizada con mayor frecuencia en mediastino, mientras que la plasmocelular se presenta frecuentemente con sintomatología sistémica y suele ser difusa o multicéntrica. Por lo poco frecuente de la asociación, presentamos un caso con antecedentes de anemia drepanocítica que después de 12 años de diagnóstico de una enfermedad de Castleman localizada, variante de células plasmáticas y exéresis total, hizo una recaída ganglionar con la misma variante, con buena respuesta clínica al tratamiento.

Palabras clave: anemia drepanocítica, enfermedad de Castleman.

ABSTRACT

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative process characterized by benign hyperplasia of the lymph nodes. There are 2 distinct histologic variants: hyaline-vascular and cellular plasmocytoma, which in turn, may be localized or multicentric. The hyaline vascular form is usually asymptomatic and most often located in the mediastinum, whereas cellular plasmocytoma frequently presents with systemic symptoms and it is usually diffuse or multicentric. Due to the rarity of this association, we present a case with a history of sickle cell disease 12 years after diagnosis of localized Castleman's disease, plasma cell variant and total excision, lymph node had a relapse with the same variant, having good clinical treatment response.

Key words: sickle cell disease, Castleman's disease.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica (AD) o hemoglobinopatía SS (Hb SS) es la enfermedad hematológica hereditaria más común en el mundo.¹ Tiene un carácter autosómico recesivo y se distingue, desde el punto de vista clínico biológico, por una hemólisis crónica, oclusión vascular de la microcirculación y una forma de daño por repercusión, en la que el estrés oxidativo y la inflamación llevan al daño crónico de los órganos.²

La mayor prevalencia de Hb S se observa en África Tropical, donde la frecuencia de heterocigotos alcanza aproximadamente el 20 % y en algunas áreas el 40 %. El rasgo drepanocítico tiene una frecuencia de aproximadamente el 8 % en poblaciones afroamericanas.³ La frecuencia de portadores de HbS en la población cubana es del 3,08 %.⁴

La enfermedad de Castleman (EC) es un raro desorden linfoproliferativo de etiología desconocida, caracterizado por el crecimiento expansivo del tejido linfático. Sinónimos de la EC son la hiperplasia angiofolicular, la hiperplasia nodular linfoide y el hamartoma linfoide angiomatoso. La hiperplasia nodular linfoide fue descrita por *Benjamín Castleman* en 1954 a raíz de un grupo de pacientes con grandes masas mediastínicas que parecían timomas.⁵ En 1972, *Keller* denominó esta entidad como EC y clasificó 81 casos, desde el punto de vista histológico, en una variedad hialin vascular y una variedad de células plasmáticas.⁶

En este trabajo presentamos la asociación extremadamente poco frecuente de la hemoglobinopatía SS y la enfermedad de Castleman.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 42 años de edad, de piel negra, con diagnóstico de AD. En diciembre de 1998 presentó una única adenopatía cervical derecha de 2,5 cm de diámetro, dura, no dolorosa, adherida a planos profundos, la que se concluyó mediante

estudio histológico como una enfermedad de Castleman tipo plasmocelular localizada o unicéntrica. Se mantuvo bajo observación por consulta externa sin evidencia de la enfermedad hasta julio del 2010, en que se comprobó al examen físico la presencia de dos adenopatías inguinales izquierdas de similares características. Somatotipo drepanocítico, intensa palidez de mucosas con ligero tinte icterico, taquicardia ligera, disnea a los esfuerzos, hígado no doloroso que rebasa 2 cm el reborde costal y úlceras maleolares internas bilaterales con aspecto séptico.

Resultados de laboratorio

Las pruebas realizadas mostraron los siguientes resultados: hemoglobina 54 g/L; conteo de reticulocitos 13 %; plaquetas $420 \times 10^9/L$; leucocitos $16,6 \times 10^9/L$; segmentados 62 %; linfocitos 28 %; eosinófilos 8 %. Velocidad de eritrosedimentación: 7 mm/h. Deshidrogenasa láctica: 1 870 UI/L; glicemia 3,0 mmol/L; creatinina $78 \mu\text{mol/L}$; alaninoaminotransferasa 28 UI/L; aspartatoaminotransferasa 59 UI/L; bilirrubina total $30,6 \mu\text{mol/L}$; bilirrubina directa $17 \mu\text{mol/L}$; bilirrubina indirecta $13,6 \mu\text{mol/L}$; proteínas totales 155,8 g/L; colesterol 2,2 mmol/L; ácido úrico 416 mmol/L.

Tiempo de sangramiento 1,5 min; tiempo de coagulación 7 min; tiempo de protrombina: control-12,2 seg, paciente-13,9 seg; tiempo parcial de tromboplastina-Kaolin control-32,5 seg, paciente-27 seg.

Electroforesis de proteínas: patrón policlonal. Determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anti-ADN de doble cadena: negativos. Factor reumatoideo: negativo. Proteína C reactiva: 42,9 mg/L. VIH, Anticuerpos contra virus de hepatitis C, antígenos superficie hepatitis B, citomegalovirus, Epstein Barr y herpes virus, todos negativos.

Medulograma: médula ósea hiper celular con una hiperplasia severa del sistema eritropoyético en todas sus formas madurativas y depresión relativa del resto de los sistemas; no se constata infiltración medular; blastos, menos del 5 %. Azul de Prusia negativo. Compatible con proceso hemolítico crónico.

Biopsia de médula ósea: celularidad 60 %, constituida en casi su totalidad por sistema eritropoyético. Congestión severa vascular por hematíes falciformes. Hemosiderina ausente. Aspecto histológico que corresponde a la anemia drepanocítica. Tinción rojo congo periumbilical: negativo.

Biopsia hepática percutánea: infiltrado linfocitario moderado; balonización hepatocitaria focal, congestión sinusoidal moderada con hematíes en hoz y ligera fibrosis portal. Hemosiderina ligera.

Gastroduodenoscopia: pangastritis eritematosa moderada en probable relación con reflujo biliar severo.

Cultivo de secreciones de las úlceras maleolares: *Staphylococcus aureus*, sensible a ciprofloxacina y ceftriaxone.

Electrocardiograma: ritmo sinusal; signos de hipertrofia ventricular izquierda.

Radiografía de tórax vista posteroanterior: aumento de la trama broncovascular bilateral; pinzamiento pleuro-diafragmático derecho. Engrosamiento pleural de ambos senos costofrénicos; cardiomegalia global.

Tomografía axial computadorizada multicorte tóraco-abdominal: cardiomegalia global, no se observa derrame pericárdico, gran congestión broncovascular bilateral, no se observan tumoraciones broncopulmonares ni mediastinales; engrosamiento pleural ligero de seno costofrénico derecho. Hepatomegalia ligera a expensas de lóbulo izquierdo; no adenopatías intra-abdominales.

Ultrasonido abdominal: hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal, con bordes bien definidos, no se observan nodulaciones; colecistectomizado. Resto de los órganos intra-abdominales sin alteraciones. No se observan adenopatías.

Ultrasonido de regiones ganglionares periféricas: paquete de adenopatías en ambas regiones inguinales, la mayor mide 4 cm. Resto negativo.

Biopsia de ganglio inguinal: hiperplasia de folículos con presencia de células centrofoliculares de varios tipos y linfocitos maduros en su interior, con macrófagos aislados y detritos nucleares. El área centrofolicular está ocupada por sábanas extensas de células plasmáticas maduras y escasas binucleadas, mezcladas con inmunoblastos e histiocitos ([Fig.](#)). Se concluye como una EC variante de células plasmáticas.

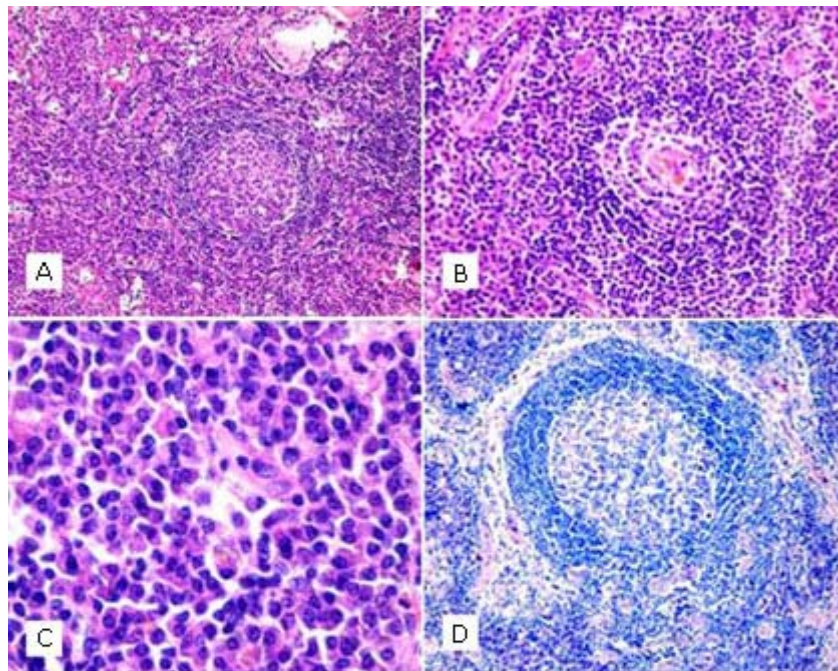


Fig. Biopsia de ganglio linfático. A: folículos linfoides pequeños con disposición concéntrica de los linfocitos, aspecto de tela de cebolla (hematoxilina eosina x20). B: folículo con atrofia del centro germinal y disposición concéntrica de linfocitos (hematoxilina eosina x20). C: se observan abundantes células plasmáticas (hematoxilina eosina x20). D: distribución concéntrica de linfocitos alrededor el centro folicular (Giemsa x40).

Se inició tratamiento con prednisona, 40 mg/m² por vía oral por 7 días, y con interferón alfa recombinante 3 veces por semana como mantenimiento. Se indicó ceftriaxone durante 10 días y posteriormente se comprobó negatividad del cultivo de las secreciones de las úlceras maleolares.

DISCUSIÓN

La EC es un trastorno linfoproliferativo benigno, del que existen 3 tipos histológicos importantes: tipo hialinovascular, tipo células plasmocíticas y tipo mixto transitorio. El primer tipo es el más frecuente (90 %) y se caracteriza por folículos germinales rodeados con vasos hialinizados con proliferación de estroma vascular interfolicular. En el segundo tipo el tejido interfolicular está compuesto por sábanas de células plasmocíticas con escaso estroma vascular. En cuanto a la extensión puede definirse como localizada o unicéntrica y multicéntrica siendo esta última muy frecuente en la variante de células plasmáticas.⁷

La linfoproliferación puede guardar relación con posibles infecciones, como su asociación con el herpes virus humano tipo 8 en los pacientes con EC variante de células plasmáticas multicéntrica infectados por el VIH.^{8,9} En otros casos pudiera deberse a trastornos autoinmunes o a una desregulación de las citoquinas, apoyado en este hecho por la función central que tiene la interleucina 6 en la progresión y desarrollo de la enfermedad.^{10,11}

La EC es una entidad que se asocia con enfermedad crónica inflamatoria o a hamartoma del sistema linfoide, pero su etiología es aún desconocida. La edad media de presentación es de 23 años, con un rango etario que va desde los 2 hasta los 85 años. La localización más frecuente son en el mediastino, el cuello, la pelvis y la axila.¹²

Los signos y síntomas que se pueden encontrar en la variedad de células plasmáticas multicéntrica son: fiebre, eritrosedimentación acelerada, anemia, hipergammaglobulinemia, esplenomegalia y leucocitosis.¹³ En el 13-18 % de estos casos puede ocurrir la transformación a un linfoma no Hodgkin o un sarcoma de Kaposi,^{14,15} y entre el 10-30 % se asocia con el síndrome de POEMS (siglas en inglés).¹⁶ La enfermedad localizada o unicéntrica tiene un curso muy benigno, en la que con solo la exéresis del ganglio o la radioterapia erradican la enfermedad en casi la totalidad de los pacientes.¹⁷

En nuestro paciente, por su enfermedad de base, se dificulta la interpretación de algunos hallazgos clínicos y de laboratorio. No obstante, por su evolución, la presencia de úlceras maleolares crónicas recidivantes como estímulo inflamatorio constante, la ausencia de manifestaciones clínicas de variante multicéntrica y la evidencia histológica encontrada, se concluyó el caso como una EC unicéntrica variedad de células plasmáticas en el curso de una AD.

Esta asociación de enfermedades es muy rara; solo ha sido reportada anteriormente por un colectivo de autores de la universidad de medicina de Atlanta en el año 1998. En este caso se trató de un paciente de 24 años con antecedentes de anemia drepanocítica y efusión pleural como forma de presentación de una EC variante mixta unicéntrica.¹⁸

Uno de los hallazgos más interesantes de nuestro caso es su larga evolución para una variante de células plasmáticas localizada. Aunque está descrito que el curso clínico de la enfermedad varía, algunos pacientes la tienen relativamente controlada pero persistente; otros tienen remisiones episódicas y exacerbaciones; y otro grupo evoluciona a enfermedad fatal y rápidamente progresiva.¹⁴

Hasta donde conocemos, no hay ningún reporte de esta rara asociación de enfermedades en Cuba, y solamente uno en la literatura internacional,¹⁸ por lo que nuestra publicación contribuye a ampliar y difundir los conocimientos sobre la asociación de estas 2 enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Bertil G, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins; 2009. pp. 1039-82.
2. Svarch E. Fisiopatología de la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serial on the Internet]. 2009 Apr [cited 2011 Apr 18]; 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100003&lng=en
3. Beutler E. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. En: Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps T, editors. William's Hematology. New York: McGraw Hill Medical Companies; 2007. pp.1028-91.
4. González R, Ballester JM, Estrada M, Lima F, Martínez G, Wade M, et al. A study of the genetical structure of the Cuban population: red cell and serum biochemical markers. Am J Hum Genet. 1976;28:585-96.
5. Castleman B. Case report of the Massachussets General Hospital. N Engl J Med. 1954;250:26-30.
6. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyalinevascular and plama-cells types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer. 1972;29:670-83.
7. Sheung-Fat KO, Ming-Jeng H, Shu-Hang N, Jui-Wei L, Yung-Liang W, Tze-Yu L, et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. Radiology. 2003;13:128-36.
8. Paydas S, Ergin M, Sikgenc M, Bicakci K, Kiroglu M. Castleman-like reaction due to toxic substance ingestion. Eur J Intern Med. 2009;20:328-30.
9. Oksenhendler E. HIV-associated multicentric Castleman disease. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:16-21.
10. Marcelin AG, Motol J, Guihot A, Caumes E, Viard J-P, Dussaix E, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral

blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. J Infect Dis. 2007;196:1163-66.

11. Chen D, Choi YB, Sandford G, Nicholas J. Determinants of secretion and intracellular localization of human herpes virus 8 interleukin-6. J Virol. 2009;83:6874-82.

12. Meador TL, Mclarney JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. Am J Roentgenol. 2000;175(1):115-8.

13. Chuwa WLE, Chuah KL, Ong HS. Unusual presentation of abdominal Castleman's disease. Asian J Surg. 2006;29:153-6.

14. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma associated herpes virus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. Blood. 1995;86:1276-80.

15. Chadburn A, Hyjek EM, Tam W, Liu Y, Rengifo T, Cesarman E, et al. Immunophenotypic analysis of the Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV; HHV-8)-infected B cells in HIV+ multicentric Castleman disease (MCD). Histopathology. 2008;53:513-24.

16. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. Am J Med. 1994;97:543-53.

17. Frits VR, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st Century: An update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8:486-98.

18. Ten Hoor T, Hewan-Lowe K, Miller JI, Moss M. A Transitional variant of Castleman's disease presenting as a chylous pleural effusion. Chest. 1999;115:1285-8.

Recibido: 15 de septiembre del 2011.

Aprobado: 11 de octubre del 2011.

Dr. *Edgardo Espinosa-Estrada*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihl>