

Enfermedad de Castleman A propósito de un caso clínico.

Dr. Víctor Orna Duchicela *, Dr. Fredy Villena Guevara **,

* Residente de postgrado en cirugía oncológica (R3)

** Especialidad en Cirugía general y residente de postgrado en Cirugía oncológica (R4)

Departamento de Cirugía de tumores de Cabeza y Cuello del Hospital Oncológico "Solon Espinosa Ayala" SOLCA-Quito.

ABSTRACTO

Presentamos un caso, de un paciente masculino de 59 años, con enfermedad de Castleman hialino-vascular de localización cervical, que se desarrolló con bocio multinodular y adenopatías cervicales bilaterales. Es una enfermedad de la cual se conoce poco y crea dificultades de diagnóstico clínico e histopatológico. En esta ocasión se estableció por reevaluación histopatológica y diferenciación entre un linfoma folicular e hiperplasia linfoide reactiva inespecífica. La resección quirúrgica completa al momento del diagnóstico, es el mejor abordaje terapéutico en la variedad hialina-vascular localizada. En áreas anatómicas donde no se logra la resección completa, se indica radioterapia o quimioterapia. Estas se consideran también en resecciones completas, por el riesgo de desarrollar un linfoma (no Hodgkin) o un sarcoma de Kaposi. No se ha establecido el tiempo de seguimiento necesario para poder considerar curación y el entender mejor la patogenia, la fisiopatología y la evolución natural de esta enfermedad, llevará a mejorar las opciones terapéuticas de la misma.

Palabras clave: Adenopatías cervicales, hiperplasia linfoide reactiva, enfermedad de Castleman, hialino-vascular.

ABSTRACT

We represent a 59 year-old man, with of hyaline-vascular Castleman disease of cervical localization that developed. multinodular Goiter and bilateral cervical lymph node. Complete surgical resection at the moment of the diagnosis is the best therapeutic boarding in the located hyaline-vascular variety. In anatomical areas where it is not achieved complete resection, radiotherapy or chemotherapy are indicated. They because the possibility of are also considered in complete resection of developing a lymphoma (No Hodgkin) or a sarcoma Kaposi. A better understanding of the pathogenic, physiopathology and natural evolution of this disease will take to improve the treatment.

It is an unfrequent disease with difficult diagnosis. It was needed histopathologic reevaluation and differentiation between follicular lymphoma and unspecific lymphoid hyperplasia.

Key words: Cervical Lymph node, lymphoid hyperplasia, Castleman disease, hyaline-vascular.

Introducción

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo de las células B o T, poco frecuente, de la cual existen limitadas publicaciones. Su etiología aún no está claramente establecida, aunque su origen se ha relacionado con el herpes virus humano tipo 8 (HVH-8) también denominado virus del sarcoma de Kaposi, autoinmunidad, y la desregulación de la citokina IL-6 (3). Se han descrito dos formas clínicas, la llamada localizada "unicéntrica", que presenta masas linfáticas solitarias dentro del tórax o del abdomen, con un curso indolente, asintomático y la "multicéntrica" o diseminada, con crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos, hepatomegalia, esplenomegalia, casi siempre con fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, anemia

y otras manifestaciones, de curso agresivo y fatal asociado a infecciones o transformación maligna (2). Histológicamente se describe tres tipos, hialino-vascular, de células plasmáticas y mixtas. El 80% de los localizados son de tipo hialino-vascular.

La enfermedad de Castleman

Es una alteración linfoproliferativa atípica, poco frecuente, que fue descrita por primera vez en 1956 por Benjamín Castleman y colaboradores. Está caracterizada por la presencia de folículos hialinos con proliferación vascular interfolicular, centros germinales hiperplásicos y espacios foliculares cubiertos de células plasmáticas (5-7).

Se ha publicado generalmente como hiperplasia angiofolicular linfoide, hiperplasia de ganglio linfático gigante y, menos frecuentemente como hamartoma linfoide, hamartoma angiomatoso, linfoma gigante benigno, linforeticuloma folicular, linfoma benigno o linfoide angiomatoso.

Correspondencias y Separatas:

Dr. Víctor Orna Duchicela
Servicio de Cirugía Oncológica
Hospital Oncológico Solón Espinoza
Avda. Eloy Alfaro y Los Pinos
Quito - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer



Histológicamente es benigna, aunque puede comportarse como maligna. Se describen tres tipos histológicos: hialino-vascular, de células plasmáticas (plasmocítico) y mixto. El más frecuente es el hialino-vascular (80%), que se caracteriza por la presencia de folículos linfoides gigantes con marcada hialinización vascular, rodeados de capas concéntricas de linfocitos y proliferación celular. El tipo plasmocítico presenta una acumulación masiva de células plasmáticas en el área interfolicular.

La enfermedad puede presentarse clínicamente en forma localizada (unicéntrica) o diseminada (multicéntrica) (4).

La enfermedad de Castleman localizada, se caracteriza por: linfadenopatías aisladas, por lo general es asintomática y ocasionalmente la presencia de una masa tumoral única, con síntomas sistémicos. El 70% puede estar localizado en el tórax, ocurre con más frecuencia en el mediastino medio o posterior, detectado de forma casual en una radiografía de tórax, también en el hilio o el pulmón (1). La localización abdominal retroperitoneal o cervical es menos frecuente (3%) y la presencia de linfadenopatía periférica es raro. Afecta por igual tanto a hombres como a mujeres, ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes, con una media de edad de 35 años, el curso clínico suele ser benigno y autolimitado, por lo general es de buen pronóstico y el 70-90% corresponde al tipo hialino-vascular. El diagnóstico es clínico-patológico y el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. Usualmente la enfermedad de tipo hialino-vascular se resuelve completamente una vez hecha la resección quirúrgica. En caso de que la resección haya sido incompleta, se indica radioterapia o quimioterapia, que se debe considerar aún cuando se haya realizado una resección completa, ante el riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin o amiloidosis (9).

La enfermedad de Castleman multicéntrica, es una forma diseminada que se desarrolla en varias regiones ganglionares, adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia, manifestaciones autoinmunes e infecciones recurrentes. Se ha incorporado el nombre de síndrome "POEMS": polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y rash cutáneo. El tipo histológico más frecuente es el plasmocítico o mixto. La mayoría de los pacientes presentan síntomas sistémicos como fiebre, sudoración nocturna, fatiga crónica, pérdida de peso, erupciones de la piel, anemia hemolítica temprana e hipergammaglobulinemia. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos, la media de edad al diagnóstico es de 60 años, predomina en el sexo masculino, hay alteraciones inmunológicas que sugieren etiología vírica y existe mayor riesgo del desarrollo de una enfermedad maligna, frecuentemente el sarcoma de Kaposi y linfomas tanto Hodgkinianos como no Hodgkinianos o leucemia crónica. El tipo mixto de la enfermedad de Castleman se caracteriza por compartir características de las dos formas anteriormente descritas (7-10).

Puede presentarse de varias formas: como enfermedad rápidamente progresiva o como enfermedad multicéntrica

crónicamente persistente o episódica. La supervivencia media es de 26 a 30 meses. Las causas más comunes de muerte en la enfermedad son las infecciones, progresión de la enfermedad o transformación a linfoma.

En la enfermedad multicéntrica no se ha establecido una terapia estándar. Se proponen tratamientos a base de esteroides, que dan un 60-70% de respuesta global y un 15% de respuesta relativa, que por lo general es temporal (8). No existe un esquema quimioterapéutico específico, se han reportado diferentes combinaciones en la literatura con prednisona, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, procarbazona, clorambucil, melfalan, doxorubicina, vindesina, vinblastina, carmustina, rituximab, anticuerpos monoclonales murinos para IL-6, interferón alfa y radioterapia. Todas ellas logran sólo control temporal de la enfermedad (2-6).

Es una enfermedad muy rara en los niños, en los cuales se ha descrito retardo de crecimiento, retraso en el desarrollo sexual y anemia microcítica hipocrómica resistente al tratamiento con hierro.

La causa real de la enfermedad de Castleman es desconocida hasta la fecha y la evidencia actual es escasa y especulativa. Tohda y colaboradores señalaron que podría existir relación entre el herpes virus humano 8 (HVH-8) y la enfermedad multicéntrica y mostraron anticuerpos séricos elevados para HVH 8-13. Recientemente se ha encontrado DNA del HVH-8 en los ganglios linfáticos de pacientes y los datos actuales sugieren que la sobreproducción de Interleukina (IL-6) por los nódulos linfáticos hiperplásicos juega un papel determinante en el desarrollo de las formas clínicas de la enfermedad (11-12).

Caso Clínico

Paciente masculino, 59 años, que con antecedentes de hipertensión arterial e hipertrofia prostática benigna, tratado desde hace 2 años con valsartán 80 mg, 12.5 mg de hidroclorotiazida y 2 mg mesilato de doxazosina vía oral día.

Acudió a consulta, por una tumoración de tres meses de evolución, localizada en la región lateral derecha del cuello, de crecimiento rápido y disfagia a sólidos. En la región lateral derecha del cuello presenta una tumoración de 8 cm de diámetro mayor, multilobulada, dura, fija a planos profundos, sin compromiso de la piel, un lóbulo izquierdo del tiroides aumentado de tamaño, visible y con un nódulo de 2 cm de diámetro, blando, regular, móvil, y adenopatías papables laterales izquierdas de varios tamaños. Los exámenes de laboratorio fueron normales y la radiografía de tórax sin alteraciones. El ultrasonido de cuello mostró una glándula tiroides heterogénea, multinodular, el lóbulo derecho con un nódulo de 21 mm y el izquierdo aumentado de tamaño con dos nódulos sólidos de 19 y 27mm (fig.1 y 2).

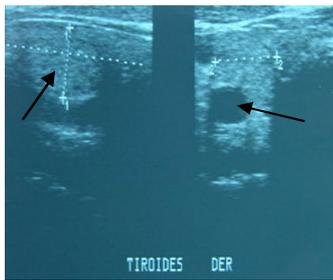


Fig. 1. US de cuello: Glándula tiroides heterogénea y multinodular. Lóbulo derecho de 33x15x14mm, volumen 3.4cc. Presencia de un nódulo sólido, isoecogénico, de bordes definidos de 21mm de diámetro mayor.

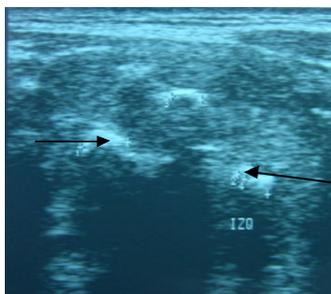


Fig.2. Lóbulo izquierdo del tiroides aumentado de tamaño con nódulos sólidos isoecogénicos de 19 y 27mm.

La tomografía simple y contrastada de cuello identificó en compartimiento cervical lateral derecho múltiples ganglios pequeños y un conglomerado de 8 cm de diámetro mayor que se extiende desde la región submaxilar hasta región supraclavicular, hacia el lado izquierdo varias imágenes nodulares, sólidas, compatibles con ganglios en cadenas yugulocarotídeas, tiroides aumentado de tamaño a expensas del lóbulo izquierdo que se insinúa hacia el mediastino superior, con múltiples nódulos hipodensos pequeños y un dominante de 2.2 cm de diámetro mayor (Fig.3). La tomografía en tórax, abdomen y pelvis no mostró alteraciones.

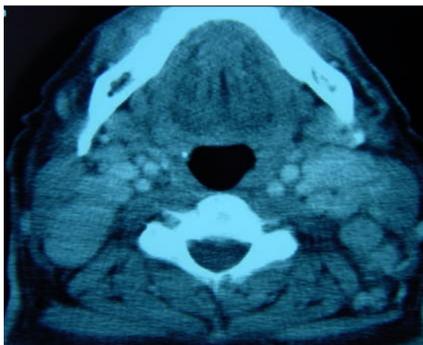


Fig. 3. TAC simple y contrastada. En el compartimiento lateral derecho e izquierdo del cuello varias adenomegalias en cadenas yugulocarotídeas, que se extienden desde la región submaxilar hasta la zona supraclavicular, luz orofaríngea disminuida por compresión extrínseca.

La citopunción del conglomerado cervical derecho en dos frotis reportó características hipercelulares con monótona proliferación de células linfoides pequeñas compatibles con linfoma (Fig.4), al igual que la PAAF dirigida por ultrasonido de un ganglio yugulo carotídeo izquierdo. El citodiagnóstico del nódulo tiroideo izquierdo fue benigno en relación con bocio coloide (grupos tridimensionales de células foliculares activadas, con nucléolos en fondo coloide-hemático).

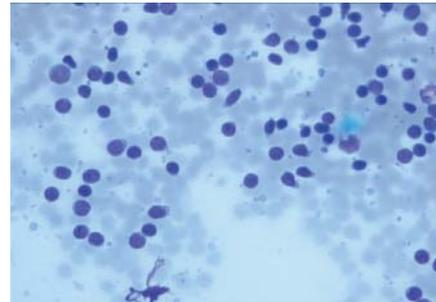


Fig. 4. PAAF cervical derecho. Frotis (2) hipercelulares, se observa monótona proliferación de células linfoides pequeñas compatibles con linfoma.

Se requirió de biopsia incisional a cielo abierto de adenopatías cervicales derechas, los cuales a la microscopía presentan folículos linfoides de diferentes tamaños, rodeados por linfocitos pequeños dispuestos en forma circunferencial y centros germinales, que podría correlacionarse con una hiperplasia folicular reactiva inespecífica (Fig.5).

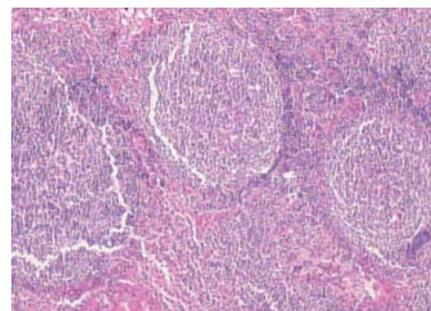


Fig. 5. Biopsia incisional de adenopatías cervicales derechas con preservación arquitectural cortical y medular, folículos linfoides de diferentes tamaños, rodeados por células del manto y linfocitos pequeños dispuestos en forma circunferencial, centros germinales conservados sin evidencia de infiltración por neoplasia.

El paciente se sometió a disección cervical ganglionar que incluye los niveles II-III de un conglomerado ganglionar de 12 cm de diámetro mayor, localizado inmediatamente por debajo del ángulo maxilar inferior derecho hasta el límite inferior del



nivel III (homoiodeo), duro, de bordes irregulares. Los cortes mostraron hiperplasia reactiva de patrón folicular, que se identifica con enfermedad de Castleman o hiperplasia gigante de nódulos linfoides (Fig. 6a y 6b).

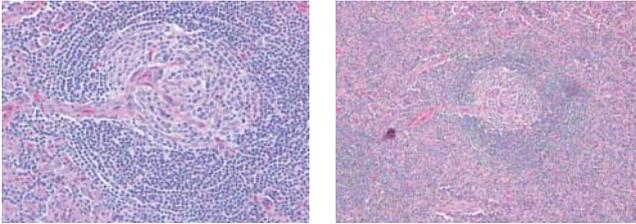


Fig. 6a y 6b. Los cortes muestran hiperplasia reactiva de patrón folicular caracterizada por folículos linfoides de tamaño variable, centros germinales con disposición concéntrica de linfocitos, hialinización vascular en centros germinales dobles y permeación vascular extrínseca, zonas interfoliculares con rica red vascular y numerosas células plasmáticas y ocasionales inmunoblastos.

Conclusiones.

Este representa el primer caso publicado en nuestra institución. Siendo una condición que crea dificultades en el diagnóstico clínico e histopatológico, la experiencia del patólogo es importante y el estudio de cortes por congelación no es de utilidad diagnóstica transoperatoria. La resección quirúrgica completa al momento del diagnóstico, es el mejor abordaje terapéutico para ofrecer curación completa de la enfermedad, especialmente en la variedad hialina-vascular localizada. En caso de que la resección haya sido incompleta, se indica radioterapia o quimioterapia, que se debe considerar a pesar de resecciones consideradas completas por el riesgo de desarrollar un linfoma (no Hodgkin) o un sarcoma de Kaposi.

Se han obtenido resultados variables con quimioterapia sola o en combinación con esteroides y también radioterapia. Debido a la naturaleza potencialmente maligna de la forma multicéntrica o plasmocelular, los pacientes deben de ser vigilados y evaluados periódicamente, sin que se haya establecido el tiempo de seguimiento necesario para poder considerar curación. El entender mejor la patogenia, la fisiopatología y la evolución natural de esta enfermedad llevará a mejorar las opciones terapéuticas de la misma.

Bibliografía

1. Castleman B, Inverson L, Pardo Menendez V.: Localizad mediastinal Lympho node hyperplasia resembling Thymoma. *Cancer*. 1956, 9: 833-830.
2. Greiner T, Armitage JO, Gross TG.: "Atypical Lymphoproliferative Diseases". *Am. J. Hematol*. 2000,133-145.
3. www.castlemans.org. The Castleman´s. Disease Homepage.
4. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W.: "The Clinical Behavior of Localized and Multicentric Castleman Disease". [Clinical Review].*Ann. Intern. Med*. 1988, 128 (8): 657- 662.
5. *Acta méd. costarric*. vol.47 n.3 San José jul. 2005.
6. Hsu SM, Waldrom JA, Xie SS, Barlolgie B.: Expression of interleukin-6 in Castlemans disease. *Hum. Pathol*.1993; 24:833-839.
7. Avellaneda, M. Asociación Española de la Enfermedad de Castleman. Febrero-2004
8. Bowne W, Lewis J, Fillipina D, Niesvizky R, Brooks A, Burt M, Brennan M. The management of unicentric and multicentric Castlemans Disease. A report of 16 cases and a review of the literature. *Am Can Soc*. 1999; 85: 706-717
9. *An. Med. Interna (Madrid)* vol. 20, nº 10, pp. 534-536, 2003, Enf. Castleman.
10. Isaacson JP, Meingim PG, High V.: incidence of Kaposi sarcoma associated herpesvirus related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and mlticentric Castlemans disease *Blood*. 2002. 99(7): 2331- 2336.
11. Caussin E; Meggetto F, Delsol G, Brousset P.: Simultaneous occurrence of Epstein- Barr virus associated HodgKin disease and HHV-8 related multicentric Castlemans disease a fortuitous event? *J. clin. Pathol*. 2002, 54: 790-791.
12. Menke MD, Chadbum A, Cesarman E, Green E, Berenson J, SaidJ, Tiemann M, Parwadesh R, Thome SD. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV- vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. *Am J. Clin. Pathol*. 2002, 117: 268-275.