

Enfermedad de Castleman. Reporte de un caso en adolescente

Luz Ma. Viveros Añorbe,* Juan Felipe Sánchez Marle*

RESUMEN

La enfermedad de Castleman debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de masas en el cuello. Describimos las características clínicas en la variante hialino-vascular y en la variante de células plasmáticas. El caso reportado corresponde a una mujer adolescente con una masa en el cuello.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman, linfopatía, linfomas, hiperplasia linfática.

ABSTRACT

The Castleman's disease should be considered in the differential diagnosis of masses in the neck. We describe the clinical features in the Hyaline-Vascular variant and in the Plasma Cell variant. The report case is a teenager (female) with a mass in the neck.

Key words: Castleman's disease, lymphopathology, lymphoma, lymph node hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

Es una proliferación linfoide anormal de causa desconocida.^{1,11,14} Es un desorden linfoproliferativo, atípico, raro que morfológica y clínicamente es heterogéneo y está asociado con riesgo de linfoma maligno en vías de desarrollo.¹¹ La enfermedad ha sido llamada de diferentes formas: Enfermedad de Castleman, hiperplasia angiofolicular linfoide, hamartoma linfoide angiomatoso, hamartoma nodal linfoide, linfoma gigante benigno, tumor de Castleman.³

En 1956, Castleman y colaboradores describieron tumoraciones mediastinales formadas por ganglios aumentados de tamaño con un patrón histológico definido, de comportamiento benigno, también se reportaron localizaciones extramediastinales en los ganglios cervicales, mesentéricos, inguinales, retroperitoneales y región craneocervical.^{2,14-19}

Se presenta predominantemente en adultos jóvenes con aumento de la incidencia entre la segunda y cuarta década de la vida, se reporta más frecuentemente, hasta 70% de los casos como un tumor solitario en el mediastino.¹⁴⁻¹⁹

La enfermedad de Castleman tiene dos formas clínicas de diferente comportamiento biológico: una forma localizada monocéntrica y una forma generalizada multicéntrica.^{16,20,21}

La forma localizada es más común que la diseminada, es autolimitante y de buen pronóstico.^{18,20} La forma multicéntrica aparece con más frecuencia en individuos inmunosuprimidos, tiene un comportamiento clínico agresivo, presentándose frecuentemente con manifestaciones sistémicas, es de mal pronóstico, conlleva una mortalidad reportada de 50% a dos años, y se considera una condición premaligna habiéndose reportado transformación a linfoma no-Hodgkin y se ha asociado al desarrollo de sarcoma de Kaposi.^{14,20-22}

Cuando se presenta sintomatología, ésta puede derivar de diferentes órganos y sistemas afectados, incluye fiebre, fatiga, pérdida de peso, diaforesis, artralgias, trombocitosis, anemia refractaria y neuropatías en la forma diseminada; estos síntomas pueden simular un linfoma.^{14,22}

La enfermedad de Castleman se caracteriza histológicamente por hiperplasia angiofolicular multicéntrica de los ganglios linfáticos; las células linfoideas plasmáticas en proliferación muestran una población policlonal.²²

Existe una clasificación basada en su morfología: la hialino-vascular que comprende 80-90% de los casos; y la variante de células plasmáticas que comprende el 10-20% de los casos. Algunos casos con rasgos intermedios entre los dos tipos ("la de transición o mixto") pueden verse de vez en cuando.⁴

* Otorrinolaringología, Hospital ABC.

Recibido para publicación: 25/05/99. Aceptado para publicación: 12/06/01.

Dirección para correspondencia: Dra. Luz Ma. Viveros Añorbe

Ing. Braulio Martínez núm. 75, Col. Guadalupe Insurgentes, 07870 México, D.F.

La fisiopatología de la enfermedad de Castleman consiste en una alteración de la inmunorregulación por un defecto inmunológico de las células B, debido a una respuesta inflamatoria atípica, que resulta en la proliferación hamartomatosa excesiva de células plasmáticas, mediada por interleucina-6, cuyos niveles se encuentran incrementados en pacientes con la enfermedad.^{14,20} En su etiología se han implicado causas inflamatorias e inmunológicas.¹⁴ El herpes virus 8 (HV8), recientemente aislado, se considera el agente etiológico o factor importante del desarrollo de hasta 60% de los casos de enfermedad de Castleman diseminada, de los linfomas B que se originan en las cavidades corporales o linfomas con efusión primaria y del 95% de los pacientes con sarcoma de Kaposi en pacientes con o sin infección por HIV.^{23,24}

Variante hialino-vascular

Rasgos clínicos

La variante hialino-vascular afecta a los pacientes de cualquier edad, pero la mayoría son adultos jóvenes. Afecta más comúnmente al sexo femenino que al masculino. Los pacientes se presentan con linfadenopatía en un solo sitio; el mediastino es el más afectado, seguido por los ganglios en el cuello, abdomen. Los síntomas sistémicos están normalmente ausentes. Esta variante casi nunca recurre después de la excisión.⁴

Morfología

La variante hialino-vascular se caracteriza por folículos linfoides con pequeños centros germinales hialinizados.¹¹ Cada folículo puede contener uno o más centros germinales; algunos folículos no contienen ningún cen-

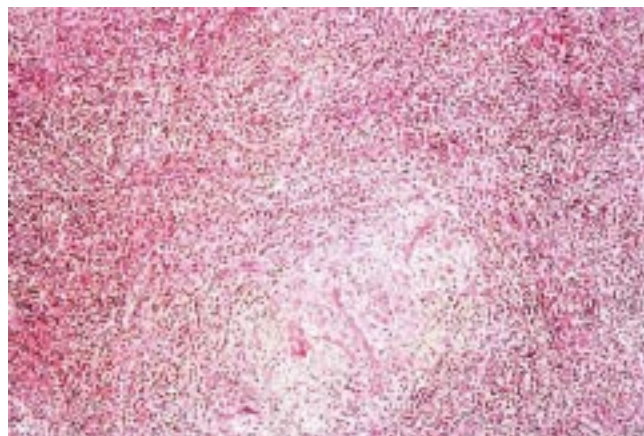


Figura 1. Corte histológico de hiperplasia angiofolicular linfoide.

tro germinal reconocible. Los centros germinales contienen una proporción aumentada de células foliculares dendríticas, células endoteliales, y pocas células B. Los linfocitos de la zona del manto se colocan en anillos⁴ concéntricos (patrón de piel de cebolla) alrededor del centro germinal. Los folículos son penetrados a menudo radialmente por vasos sanguíneos. La región interfolicular muestra un número incrementado de vénulas y de pequeños vasos.⁵

Variante de células plasmáticas

Rasgos clínicos

Esta variante ocurre en dos formas: localizada y multicéntrica.⁴

En la forma localizada afecta un solo sitio anatómico, el mediastino o ganglios linfáticos intraabdominales, en cuello, axilas, tejidos suaves de las extremidades, nasofaringe.^{4,6,11} Pacientes de cualquier edad pueden ser afectados, pero más frecuentemente son adultos jóvenes.¹¹ Los síntomas sistémicos incluyen: fiebre, pérdida de peso, fatiga, anemia, eritrosedimentación elevada e hiperglobulinemia. Aunque pueden ser asintomáticos. Después de la extirpación de la masa, los síntomas y las anomalías de laboratorio desaparecen.⁶

En la forma multicéntrica, la mayoría de los pacientes son de mediana edad a adultos más viejos. Los pacientes se presentan con linfadenopatía periférica y síntomas constitucionales que tienden a ser más severos que la variante localizada.¹² Muchos presentan hepatoesplenomegalia, adenopatía mediastinal e intraabdominal, síntomas neurológicos y enfermedad renal. La función inmunológica en muchos pacientes es anormal, por lo que desarrollan infecciones severas y tienen una incidencia aumentada de neoplasias asociadas con inmunodeficiencia (sarcoma de Kaposi), linfoma maligno Hodgkin y no Hodgkin o los plasmocitomas. Por consiguiente, la enfermedad de Castleman ha sido considerada un estado de prelinfoma.^{11,12}

A veces esta forma es vista en asociación con el síndrome de POEMS se le da esta designación por la polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, M-proteína y cambios en la piel, caracterizado por fiebre, caquexia, edema, trombosis.^{7,11-13}

En un estudio hecho por Gherardi y colaboradores se concluyó que puede elevarse interleucina-1 beta e interleucina-6 en pacientes con síndrome de POEMS. Actualmente se cree que interleucina-6 se comporta como un cofactor importante en la expresión de la enfermedad.

El curso clínico de la enfermedad varía. Algunos pacientes tienen la enfermedad relativamente apacible, pero persistente; otros tienen remisiones episódicas y

exacerbaciones; y algunos más tienen enfermedad fatal rápidamente progresiva.

La mortalidad es mayor del 50% y sólo una fracción de pacientes que sobreviven son asintomáticos. Las causas de muerte incluyen infección, daño renal, enfermedades neurológicas etcétera.⁸

Morfología

Los cambios son similares en la forma localizada y multicéntrica. Células plasmáticas maduras ocupan el área interfolicular¹¹ a veces con cuerpos de Rusell, además de vasos sanguíneos pequeños. Los folículos pueden ser hiperplásicos del tipo usual o folículos hialino-vasculares; o una mezcla de los dos tipos. En algunos casos, que pueden representar una fase temprana de la enfermedad, inmunoblastos y vénulas están presentes en gran número, además de células plasmáticas en la región interfolicular.⁹

REPORTE DEL CASO

Se trata de una mujer de 11 años de edad, que acude a consulta en noviembre de 1998 con evolución de seis a ocho semanas con una masa cervical dolorosa al inicio de su presentación, lo cual posteriormente desapareció. No tiene antecedentes de fiebre, pérdida de peso o diaforesis nocturna. Tampoco refirió antecedentes patológicos de importancia. Es originaria del Distrito Federal.

Al efectuar la exploración se encontró un ganglio yugulodigástrico izquierdo de aproximadamente 3 x 2.5 cm. No se detectó presencia de masas en laringe, tiroides y nasofaringe. El resto de la exploración otorrinolaringológica normal.

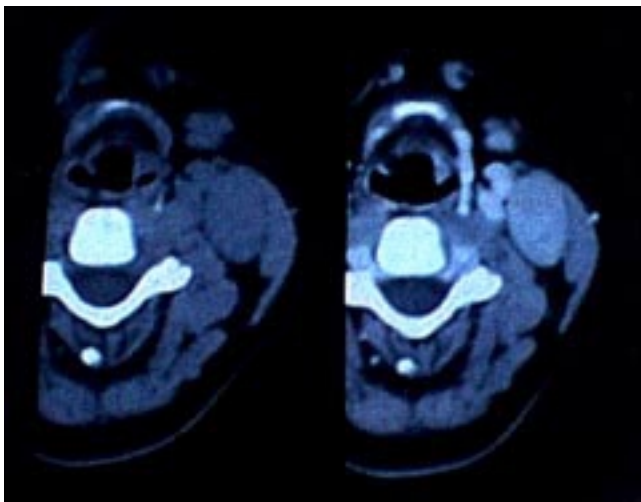


Figura 2. Tomografía axial computada de cuello que muestra ganglio cervical que capta medio de contraste.



Figura 3. Corte histológico de hiperplasia angiofolicular linfoide, variante hialino-vascular.

Se solicitó placa radiográfica de tórax, la cual se reportó dentro de límites normales. Posteriormente se solicita tomografía axial computada de cuello, la cual muestra ganglio que capta medio de contraste (*Figura 2*). Se prescribe tratamiento con rifampicina 300 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días. La paciente regresa al consultorio a fines del mes de noviembre del mismo año con misma masa cervical que ha aumentado de tamaño y mide ahora 4 x 3.5 cm por lo que se recomienda biopsia excisional, la cual se hizo por medio de una incisión cervical externa. Se realizó biopsia excisional en diciembre de 1998. El reporte de patología fue enfermedad de Castleman variedad hialino-vascular (hiperplasia angiofolicular linfoide) (*Figura 3*).

La evolución fue satisfactoria, encontrándose la paciente asintomática.

DISCUSIÓN

Se informa este caso por la rara presentación del mismo, así como porque no se ha determinado con certeza si la enfermedad de Castleman es un trastorno autoinmune, un estado de inmunodeficiencia o un trastorno linfoproliferativo o bien un agente infeccioso.¹ Sin embargo, debemos tenerlo presente entre los diagnósticos diferenciales de una masa en cuello. Las características clínicas, dependiendo de la variante de que se trate, nos pueden hacer sospechar sobre el diagnóstico, aun cuando, como en este caso, se trata de población infantil, ya que la variante hialino-vascular se puede presentar a cualquier edad.¹⁰

La localización cervical de la enfermedad de Castleman es una presentación rara, habiéndose reportado como localización primaria en 6% de los casos.²⁵ Se ha descrito con localizaciones inusuales, un caso en naso-

faringe, otro caso en fosa infratemporal y un caso más presentado como tumor parotídeo originado en los ganglios linfáticos intraparotídeos.^{21,25}

Los hallazgos clínicos de pacientes con enfermedad de Castleman son inespecíficos, por lo que el diagnóstico clínico es difícil, de exclusión; sin embargo, debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de los tumores localizados en regiones ganglionares con la característica tomográfica de hipercaptación.^{14,18} La presentación en cabeza y cuello de la enfermedad de Castleman debe diferenciarse de linfoma, tumores neurogénicos y paragangliomas; constituye un diagnóstico diferencial de otras causas de linfadenopatía, incluyendo linfadenitis por enfermedades granulomatosas.^{14,20,22}

Los estudios de imagen en pacientes con enfermedad de Castleman son inespecíficos; en la tomografía computada contrastada hay hipercaptación heterogénea del medio de contraste en el subtipo hialino-vascular.^{26,27}

Su diagnóstico es histopatológico. La biopsia por aspiración no es diagnóstica, reportando hiperplasia linfoidea inespecífica, por lo que se requiere la resección completa del ganglio afectado.^{14,16,26}

Se ha reportado en algunos casos, que los ganglios con enfermedad de Castleman presentan simultáneamente el tumor folicular de células dendríticas, que es un tumor vascular benigno, además de los reportes previos de asociación a sarcoma de Kaposi que es un tumor vascular maligno, lo que indica que existe una selectividad de la enfermedad hacia el tejido y a estructuras vasculares.²⁸

En la enfermedad multicéntrica debe descartarse la presencia de linfomas y sarcoma de Kaposi a los que se ha asociado, así como valoración de su estado inmunológico ya que se ha presentado en pacientes con HIV positivo.²⁹ En la forma localizada el tratamiento de elección es el quirúrgico, es curativo y tiene buen pronóstico.

En la enfermedad multicéntrica todavía no se ha establecido un tratamiento óptimo, se ha utilizado quimioterapia y esteroides, pues se ha visto que el tratamiento quirúrgico no es suficiente.^{16,20}

BIBLIOGRAFÍA

- Castleman B, Iverson L, Méndez V. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-830.
- Keller A, Hocholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasmacell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-683.
- Loachim H. *Angiofollicular lymph node hyperplasia. Lymph node biopsy*. Philadelphia: Lippincott Company, 1982.
- Danon AD, Krishnan J, Frizzera G. Morpho-immunophenotypic diversity of Castleman's disease, hyaline-vascular type: With emphasis on a stroma-rich variant and a new pathogenetic hypothesis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993; 423: 369-382.
- Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. (Review). *Semin Diag Pathol* 1988; 5: 346-364.
- Radaszkiewicz T, Hansmann ML, Lennert K. Monoclonality and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 1989; 14: 11-24.
- Molinie V, Diebold J. Hodgkin's disease associated with localized or multicentric Castleman's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 119-201.
- Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20: 636-647.
- Radaszkiewicz T, Hansmann ML, Lennert K. Monoclonality and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 1989; 14: 11-24.
- Ferry, Harris. *Castleman's disease. Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma*. 1996; 1: 48-56.
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E. Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1131-1138.
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus-like DNA. Sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-1280.
- Gherardi RK, Bélec L, Fromont G. Elevated Levels of Interleukin-1B and IL-6 in Serum and Increased Production of IL-1B mRNA in lymph nodes of patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin Canges syndrome. *Blood* 83: 2587-2593.
- Patel U et al. Castleman's disease as a rare cause of a neck mass in a child. *J Otol* 1998; 3: 171-173.
- Larroche C, Cacoub P, Godeau P. Castleman's disease. *Rev Med Interne* 1996; 17: 1003-1013.
- Herrada J et al. The clinical behaviour of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657-662.
- Cuguilliere A et al. Benign mediastinal opacity: Castleman's disease, apropos of a case and review of the current literature. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53: 21-26.
- Tuerlinckx D et al. Unifocal cervical Castleman's disease in two children. *Eur J Pediatric* 1997; 156: 701-703.
- Schwarzenberg H et al. Castleman's disease: evaluation of 338 cases. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neven Bildgeb Verfahr* 1995; 163: 474-479.
- Shaidi H, Myers J, Kuale P. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 969-977.
- Tsai MH et al. Unusual localization of Castleman's disease: Report of the first case in the nasopharynx. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 731-735.
- Hartmeier SH et al. Castleman's disease a rare cause of a febrile state with lymphadenopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 1141-1146.
- Gessain A. Human herpesvirus 8 and associated diseases: Kaposi's sarcoma body cavity based lymphoma and multicentric Castleman's disease: Clinical and molecular epidemiology. *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 1023-1034.
- Chdburn A et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. *Cancer* 1997; 80: 788-797.
- Rodrigo JP et al. Castleman's disease restricted to the infratemporal fossa. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 896-898.
- Fields S et al. Radiologic spectrum of localized Castleman's disease. *Isr J Med Sci* 1995; 31: 660-669.
- Gossios K et al. Widespread Castleman's disease: CT findings. *Eur Radiol* 1996; 6: 95-98.
- Fornelli A, Mureden A, Eusebi V. Follicular dendritic cell tumor and unusual vascular lesion in lymph node with Castleman's disease. Description of a case. *Pathologica* 1998; 90: 146-51.
- Mehrotra R, Singh M, Agrawal R. Castleman's disease mimicking neoplasia: a case report with review of literature. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1997; 39: 193-6.