Enfermedad de Castleman, forma monocéntrica: reporte de un caso

González- Madruga T , Pomar-Durruthy LS, Nazario-Dolz M
Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.
Email: tamaragm@infomed.sld.cu

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es una rara enfermedad caracterizada por hiperplasia de nódulos linfoides con dos patrones histológicos y clínicos bien diferenciados: hialino-vascular que suele ser unicéntrico, de comportamiento poco agresivo y cuya excéresis consigue la curación en la mayor parte de los casos. La otra variante es la plasmocelular, que es más agresiva, sus manifestaciones clínicas remedan los linfomas de alto grado y requiere terapias sistémicas para su erradicación. Juegan un papel etiopatogénico preponderante el virus del sarcoma de Kaposi o herpes virus 8 y la interleuquina IL-6. Se presenta un caso de una joven de 25 años que representa la forma monocéntrica y benigna de esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Castleman, hiperplasia angiofolicular linfoide, HVH-8, interleucina-6

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) fue descrita en 1954 y luego definida en 1956 por Benjamín Castleman quien evidenció en una serie de pacientes la presencia de nódulos linfáticos hiperplásicos solitarios con folículos hialinos y una marcada proliferación vascular. Es una enfermedad rara y poco entendida, incluida en la categoría de trastornos linfoproliferativos atípicos. Esta ha recibido diferentes nombres: hamartoma ganglionar, linforeticuloma folicular, hiperplasia ganglionar angiofolicular mediastinal, hamartoma linfoide angiomatoso y linfoma gigante benigno.[1]

Flendrig y Schillings describieron tres variantes histológicas, que después fueron definidas por Keller y colaboradores como variantes hialinovascular, de células plasmáticas y mixta.[1]

Se han descrito dos entidades clínicas: una monocéntrica confinada a un solo ganglio linfático y

una multicéntrica que se caracteriza por linfadenopatía generalizada, síntomas sistémicos, organomegalia y un curso clínico agresivo.[1]

La causa de la enfermedad de Castleman se desconoce, sin embargo, varias condiciones han sido asociadas, como inflamación crónica, inmunodeficiencia y autoinmunidad. En su fisiopatología intervienen múltiples factores biológicos que producen una desregulación inflamatoria traducida en proliferación linfovascular. Estudios realizados en animales demostraron que en casos de EC se encontraba elevada la IL-6 y que al resecar el ganglio solitario se normalizaban las anomalías biológicas y las manifestaciones clínicas. Su importante rol también queda demostrado con el uso de anticuerpos anti IL-6 que son capaces de limitar la progresión de la enfermedad.[2]

También se ha encontrado relación con el herpes virus humano 8 (HVH-8), un virus linfotrópico humano que puede producir una proteína homóloga a la IL-6 capaz tanto de unirse al receptor correspondiente en la célula huésped y activar transcripción como de ejercer su acción de forma independiente. Además la IL-1, al igual que la IL-6, se encuentra sobre-expresada en los pacientes con esta enfermedad por la regulación aberrante del sistema inmune. El resultado histológico de estas alteraciones es una hiperplasia centrogerminal, con acumulación de inmunoblastos y células plasmáticas e incremento de la vascularidad como una reacción exagerada a un estímulo antigénico.[3]

La biopsia del nódulo linfático afectado es la prueba diagnóstica definitiva de la enfermedad de Castleman. Se evidencia en ella el patrón hialinovascular o plasmático dependiendo de la variedad.[3]

La variedad unicéntrica con afectación localizada se beneficia de la resección del ganglio patológico con una alta tasa de curación posterior. En los casos de acceso quirúrgico difícil o de compleja exéresis el uso de radioterapia es una buena alternativa, pero es curativa en menos del 50 % de los casos.[4]

Por otro lado, la variante multicéntrica requiere terapia sistémica con quimioterapia, corticosteroides, rituximab o inhibidores de la IL-6 (tocilizumab, siltuximab). Además generalmente tiene mal pronóstico.[5]

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 25 años de edad, piel blanca, con antecedentes de salud anterior y sin hábitos tóxicos. Con antecedentes patológicos familiares de linfoma no Hodgkin (su padre). Acudió a nuestro centro porque hace unos seis meses comenzó con episodios de dolor de localización retro-esternal, primero como una molestia leve y posteriormente un franco dolor de moderada intensidad, opresivo, no se irradiaba, se alivia con antiinflamatorios no esteroideos y se mantenía durante todo el día, sin otros síntomas asociados. Luego de descartar patologías cardiovasculares y respiratorias, es interpretado, en sucesivas consultas médicas como un dolor psicosomático y luego osteocondritis, sin respuesta a fármacos para estas causas. El dolor continúa y en una radiografía de tórax realizada con posterioridad aparece una radioopacidad mediastinal superior derecha. El dolor no se acompañó de ningún otro síntoma, en ningún momento de su evolución.

Al examen físico no se encontraron elementos fuera de lo normal.

Exámenes Complementarios

- Hemograma: hemoglobina de 130 g/L (VR: 120 -150 g/L, volumen corpuscular medio de 87 *f*L (VR: 80-100 *f*L), hemoglobina corpuscular media de 30.8 pg (VR: 27-32 pg), leucocitos totales: 11.2 x 10^9/L (VR: 4.5 -11 x 10 ^{9}/L), plaquetas en 410 x 10^9/L (VR: 150-450 x 10^9/L).
- Velocidad de sedimentación globular: 12 mm/h
- Proteína C reactiva negativa.
- Coagulograma: fue normal, con tiempo de coagulación de 7 min (VR: 5 -10 min), coágulo retráctil, tiempo de protrombina de 14,0 s (control 12,5 s) y TPT caolín 29,4 s (control 30 s).
- Frotis de sangre periférica: sin alteraciones.
- Estudio de química sanguínea: glucemia 5,5 mmol/L (VR: 3,5 - 5,3), creatinina 94 µmol/L (VR: 47 - 113), urea 4.6 (VR: 2,6 - 6,7), ALAT 29 UI/L (VR: < 49) , ASAT 20 UI/L (VR: < 40), bilirrubina total 11.1 µmol/L (VR: <17), proteínas totales 70 g/L (VR: 60 - 80), albúmina 46 g/L (VR: 34 - 50), FAL 87 UI/L (VR: 35-130), GGT 26 UI/L (VR: 7 -50), LDH 221 UI/L (VR: 200 - 400).
- Otros, inmunológicos: cuantificación de inmunoglobulinas, C3, C4, ICC, ANA, ANCA y FR negativos.

- Estudios microbiológicos: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, el ELISA para VIH 1 y 2, VDRL para sífilis y HHV-8 fueron negativos.
- Radiografía de tórax PA: radiopacicidad homogénea en región de mediastino superior derecho. No alteraciones pulmonares, pleurales ni óseas.
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) contrasatado de cuello, tórax, abdomen y pelvis con cortes a 5 mm: adenopatía cervical a nivel II izquierdo, <10mm. Engrosamiento hiliar derecho de 55 x 39 mm que engloba el bronquio tronco principal, de contornos regulares, bien definido, sin signos de atelectasia, en posible relación con adenopatías a este nivel. No derrame pleural. Abdomen sin visceromegalia ni ascitis, útero de tamaño normal, con imagen nodular definida hacia su cara posterior (leiomioma uterino) y pequeña imagen quística de 13 mm en proyección del ovario izquierdo.
- Angio-TAC: se descarta malformación vascular o aneurismas.
- Fibrobroncoscopia: no alteraciones endobronquiales.

Tras una biopsia por videotoracoscopia realizada en otro centro que fue no útil para el diagnóstico por material dudoso e insuficiente; se discute en colectivo en el equipo de Medicina-Cirugía del INOR y se decide realizar toracotomía para toma de biopsia, con resección completa de toda la lesión.

Biopsia de pieza quirúrgica: se informa hiperplasia angiofolicular linfoide (enfermedad de Castleman). Variedad hialino-vascular. CD20+, CD3+, CD4+, CD8+, CD21+, CD34+, Ciclina D1-. Bordes de sección quirúrgica limpios.

Actualmente la paciente está en remisión, asintomática y sin tratamiento.

DISCUSIÓN

La presentación clínica dependerá del subtipo de enfermedad. En el caso estudiado la variedad es la unicéntrica, que como reporta la literatura revisada, es frecuentemente asintomática, diagnosticándose incidentalmente por estudios de imagen. La zona comúnmente afectada son los ganglios mediastínicos, de los hilios pulmonares y cadena cervical en orden de frecuencia. [2]

Nuestro caso tenía afectación de los ganglios del hilio pulmonar derecho, con una clínica muy poco florida de sólo dolor torácico de meses de evolución, sin otros síntomas. El diagnóstico

también coincide con lo reportado en la literatura, fue por estudios de imagen.

En el caso presentado coinciden cuatro características bien agrupadas: era mujer, joven, con una forma localizada e histológicamente hialinovascular; coincidiendo esto con las estadísticas mundiales. En una serie británica de 416 pacientes presentada por Talat y colaboradores se evidenciaba que en décadas tempranas de la vida es más frecuente en mujeres con la forma unicéntrica e hialinovascular, mientras que por encima de la cuarta década era más frecuente en varones con enfermedad multicéntrica.[2]

Este caso no era HVH-8 ni VIH+ La asociación de esta enfermedad con el virus herpes 8 y el VIH parece ser más fuerte en la forma multicéntrica y la variante plasocitoide.3

Al momento del estudio la pacientes tuvo valores de laboratorio normales, similar a lo informado en otras casuísticas.

CONCLUSIONES

El tratamiento de este caso fue completamente quirúrgico, sin necesidad de otras terapias como radioterapia o terapias sistémicas con quimioterapia, corticosteroides, rituximab o inhibidores de la IL-6 (tocilizumab, siltuximab).

La cirugía se ha considerado el tratamiento estándar para la forma monocéntrica, con una tasa de curación cercana al 100 %.[3]

BIBLIOGRAFÍA

1. Guzmán-Fernández MR, Campoy-García F, Pereiro-Sánchez M, Sastre-Moral JL. Espectro clínico de la Enfermedad de Castleman. Galicia Clin 2014; 75 (4): 191-4
2. Osta H, Kurzrock R. Castleman´s disease from basics mechanisms to molecular therapeutics. Oncologist. 2011; 16: 497-511.
3. Aster JC, Brown JR. Multicentric Catleman´s disease. (Citado marzo 19, 2017) Uptodate 2013. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/multicentric-castlemans-disease
4. Miranda FA, Faria VH, Arruda GV, Silva LG. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman`s disease. J Bras Pneumol. 2013; 39(1): 116-8.
5. Gerard L, Michot J, Burcheri S, Fieschi C, Longuet P, Delcey V, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood.2012 Mar; 119(10):2228-33.