

## ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA: DE LO COMÚN A LO INUSUAL. CASO CLÍNICO.

MULTICENTRIC CASTLEMAN'S DISEASE: FROM THE COMMON TO THE UNUSUAL. CLINICAL CASE.

Bustos de Chinchilla, Justina\*; Pinzón, Onica†; Garrido, José‡

\*Médico especialista en Medicina Interna. Médico Residente de Hematología. Instituto Oncológico Nacional.

†Médico Patólogo. Servicio de Patología. Instituto Oncológico Nacional.

‡Médico General. Instituto Oncológico Nacional.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 49 años con síntomas B, afectación neurológica, adenopatías difusas y anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Con un diagnóstico diferencial amplio, se realizó una biopsia excisional de una adenopatía axilar, llegando al diagnóstico histológico de Enfermedad de Castleman Multicéntrica con presencia de material genético del virus de herpes humano tipo 8 en plasma determinado por reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (PCR). El paciente fue manejado con quimioterapia compuesta por rituximab, doxorrubicina liposomal, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona con excelente respuesta terapéutica.

### ABSTRACT

We present the case of a 49-year-old patient who debuted with B symptoms, neurological involvement, diffuse lymphadenopathy, and autoimmune hemolytic anemia due to warm antibodies. With a wide differential diagnosis, an excisional biopsy of the axillary lymph nodes was performed, reaching the histological diagnosis of Multicenter Castleman's disease with the presence of DNA from Human Herpesvirus-8 in plasma determined by quantitative polymerase chain reaction (PCR). The patient was managed with chemotherapy composed of rituximab, liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine vincristine, and dexamethasone with excellent therapeutic response.

#### Correspondencia:

Justinabustos18@gmail.com

Recibido: 17/08/20

Aceptado: 24/09/22

#### PALABRAS CLAVE:

Enfermedad de Castleman; Anemia Hemolítica Autoinmune; herpesvirus humano tipo 8; adsorción.

#### KEY WORDS:

Castleman Disease; Autoimmune Hemolytic Anemia; Herpesvirus 8, Human; adsorption.

**L**a Enfermedad de Castleman (EC) es una enfermedad linfoproliferativa rara descrita por el Dr. Castleman por primera vez en 1954.<sup>[1,2]</sup> Tiene una incidencia de 21-25 casos por millón de personas-año afectando individuos en su cuarta década de la vida.<sup>[2]</sup> El objetivo del presente trabajo es transmitir nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de esta entidad clínica.

### ENFERMEDAD ACTUAL

Masculino de 49 años, portador de anemia falciforme, trasladado desde el Hospital Santo Tomás al Instituto Oncológico Nacional con cuadro clínico de 1 mes de evolución caracterizado por pérdida de peso de 5 kg, asociado a fiebre intermitente sin patrón horario, diaforesis nocturna, sensación de llenura temprana e hiporexia. Seis meses previos a su traslado, consultó al Centro de Salud de Torrijos Carter en donde además de los síntomas descritos encontraron alteraciones en el hemograma como, anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia.

Fue manejado como dengue del grupo B1 y mantenido en observación durante 24 horas, luego de esto fue dado de alta; sin embargo, al persistir sintomático, decidió consultar a un centro médico privado en Colombia. Un mes después de esta primera consulta, en donde estuvo hospitalizado durante 13 días con diagnóstico de crisis falcémica y gastroenteritis aguda, manejado con hidroxiurea, acetaminofén y antibioticoterapia con mejoría parcial de los síntomas. Dos semanas después del egreso tuvo empeoramiento de su cuadro inicial, presentando además dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio izquierdo, ictericia de piel y mucosas, disnea de moderados esfuerzos, bradipsiquia, bradilalia, fluctuación en el estado de alerta, dolor óseo generalizado, fiebre persistente de 38–40°C y pancitopenia.

### Antecedentes personales patológicos:

- Enfermedades: portador de anemia falciforme, hipertensión arterial
- Medicamentos habituales: enalapril 10 mg vía oral cada día, ácido fólico 5 mg vía oral cada día, ácido acetil salicílico 100 mg vía oral cada día
- Medicamentos utilizados durante la hospitalización: hidroxiurea 500 mg vía oral dos veces al día, acetaminofén 1 g vía oral cada 6 horas, ciprofloxacina 500 mg por vía intravenosa cada 12 horas por 10 días
- Alergias negadas
- Trasfusiones: 5 unidades de glóbulos rojos empacados durante el último mes, sin reacciones transfusionales.
- Cirugías: negadas

### Antecedentes personales no patológicos:

- Niega consumo de tabaco, alcohol y drogas
- Niega exposición a agentes tóxicos, pesticidas y plaguicidas
- Niega conductas sexuales de riesgo

### Antecedentes heredofamiliares:

- Madre: diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial

### Interrogatorio por aparatos y sistemas:

El paciente reporta pérdida de peso de 1 mes de evolución y disnea progresiva asociada a palpitaciones. Otros síntomas fueron negados en el interrogatorio.

### Examen físico:

Presión arterial: 120/60 mmHg Frecuencia cardiaca: 96 latidos por minuto Frecuencia respiratoria: 22 ciclos por minuto. Temperatura: 38.2°C Saturación de oxígeno: 100%. Edad aparente mayor que la cronológica, mal estado nutricional. Ictericia escleral, mucosa oral seca, no hay ingurgitación yugular, tórax simétrico sin lesiones. Pulmones con buena entrada y salida de aire, con estertores crepitantes finos hacia la base derecha; corazón rítmico sin soplo audible. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes y normales; se palpa hígado de superficie regular, 2 cm por debajo de reborde costal derecho, no doloroso. Se palpa el bazo a 5 cm de reborde costal izquierdo, superficie lisa no doloroso. Edema sacro, edema de 2 cruces en ambas extremidades inferiores. Adenopatía axilar izquierda de 3 cm, adherida plano profundo, cauchosa, no dolorosa. Bradipsiquia, bradilalia. No hay déficit motor ni sensitivo.

Puntuación en la escala de calidad de vida del *Eastern Cooperative Oncology Group*: 3

Exámenes de laboratorio realizados el día de su admisión. (Ver Tabla 1). Pruebas de inmunohematología realizadas el segundo día intrahospitalario. (Ver Tabla 2). Pruebas de inmunoserología realizadas el segundo día intrahospitalario. (Ver Tabla 3). Electroforesis de proteína: patrón policlonal, IgG: 3361 mg/dL, IgA: 572 mg/dL, IgM: 98.9 mg/dL

**Tabla 1: Laboratorios generales.**

Parámetros	Resultados
Hemoglobina	4.4 g/dL
VCM	109 fL
% Reticulocitos corregidos	3.3%
Plaquetas	132000/mm <sup>3</sup>
Frotis de sangre periférica	serie roja anisocitos, poiquilocitos y la presencia de normoblastos. No se evidenciaron otras células inmaduras, plaquetas 3-4 por campo.
Electroforesis de hemoglobina	HbA 75.1%; Hb A2 3%; Hb S 21.9%
Creatinina	1.0 mg/dL
Ácido úrico	16.7 mg/dL
Albúmina	2.3 g/dL
Bilirrubina total elevada	1.6 mg/dL
Bilirrubina directa	0.6 mg/dL
LDH elevada	581 U/L
PCR	6.3 mg/dL
VES	2 mm/hr

**Fuente:** Expediente electrónico. Instituto Oncológico Nacional. Año 2020.

**Tabla 2: Pruebas de Inmunohematología**

Prueba	Resultados
Tipaje y Rh	AB+
Fenotipo	C+, E-, c+, e+, Kell-.
Prueba de Coombs directo poliespecífico	positiva
Prueba de Coombs directo monoespecífico IgG	positiva título 1:10
Prueba de Coombs indirecto panel I, II, III	positiva
Panel de identificación de anticuerpos de 14 células	positivo y potenciado con panel de papaína.
Adsorción alogénica y elución ácida de anticuerpos	Se identificó aloanticuerpo anti E, autoanticuerpo anti C. Autocontrol positivo

**Fuente:** Expediente electrónico. Instituto Oncológico Nacional. Año 2020.

### Imágenes diagnósticas:

Tomografía de cerebro, cuello, tórax abdomen y pelvis realizada el segundo día intrahospitalario: Cerebro sin lesiones intra ni extra axiales. Otomastoiditis derecha, pansinusitis, esplenomegalia (bazo de 18 cm), mínima efusión pleural bilateral. Presencia de adenopatías difusas: cuello nivel 1b izquierdo 1.1 cm, axilar izquierda 1.8

cm, axilar derecha 1.6 cm, carinal derecha 1.2 cm, ilíaca externa izquierda 1.6 cm, ilíaca común izquierda 1.6 cm, región inguinal izquierda 1.7 cm, región inguinal derecha 1.8 cm. Punción lumbar realizada el cuarto día intrahospitalario: diferencial, cultivos, química normal. Citometría de flujo sin infiltración por células malignas.

**Tabla 3: Pruebas de Inmunoserología**

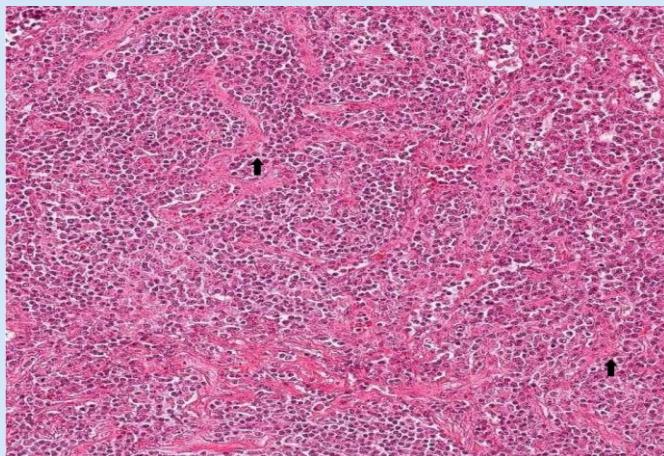
Prueba	Resultados
Prueba de ELISA para detectar virus de inmunodeficiencia humana	negativa
Antígeno de superficie hepatitis B	negativo
Anti-core hepatitis B	negativo
Hepatitis C	negativo
Ferritina	2827 ng/mL
Haptoglobina	<2.6 mg/dL

**Fuente:** Expediente electrónico. Instituto Oncológico Nacional. Año 2020.

Biopsia de adenopatía axilar izquierda realizada el sexto día intrahospitalario: Se envían a patología dos ganglios linfáticos que miden 4.0 y 2.1 cm de diámetro máximo, con superficie de corte de aspecto homogéneo, con características morfológicas que apoyan el diagnóstico de Enfermedad de Castleman variedad hialino vascular. (Ver Figura 1, Figura 2 y Figura 3).

Biopsia de cresta ilíaca: Médula Ósea hipercelular (95%) con inversión de la relación mieloide eritroide (1:2). Presencia de elementos de las tres series hematopoyéticas. Con la tinción CD138, se observaron células plasmáticas que representan el 10% de la celularidad medular, sin restricción de cadenas ligeras. Se observaron escasos linfocitos dispersos en el intersticio de tamaño pequeño e inmunofenotipo B CD20 positivos.

Determinación del genoma del virus herpes humano tipo 8 por PCR cualitativo: detectado.



**Figura 1. Zona interfolicular de adenopatía axilar izquierda**

Tinción: Hematoxilina- Eosina 100x. Folículos atróficos con zona interfolicular expandida, proliferación vascular (flechas) con presencia de células plasmáticas maduras.

**Fuente:** Departamento de Patología. Instituto Oncológico Nacional. 2020



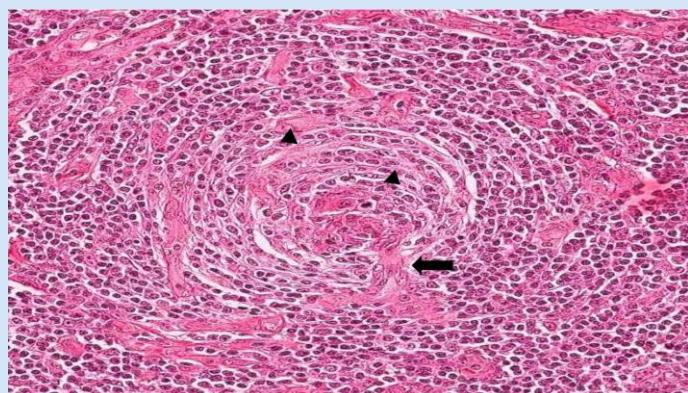
**Figura 3. Folículo linfoide teñido con técnica inmunohistoquímica.**

Tinción con anticuerpo monoclonal anti-Herpesvirus 8 (HHV8) 200x. Plasmablastos infectados por HHV8 (flecha) localizados en la zona del manto de los centros germinales.

**Fuente:** Departamento de Patología. Instituto Oncológico Nacional. 2020

#### Tratamiento:

Una vez llegado al diagnóstico de Enfermedad de Castleman Multicéntrica no relacionada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, pero con presencia de infección por herpesvirus humano 8 y al tener criterios para inicio de tratamiento tales como: fiebre, adenopatías periféricas, esplenomegalia, efusión pleural, síntomas neurológicos, ictericia, anemia hemolítica autoinmune y luego de explicar riesgos y beneficios al paciente, se inicia quimioterapia con protocolo de un día con: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 2 horas, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en infusión de media hora, doxorrubicina liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa en bolo, vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en bolo y prednisona 100 mg vía oral cada día por 5 días (R-CDOP) con buena tolerancia. No presentó reacción asociada a la primera dosis de rituximab, ni síndrome de lisis tumoral. Se da egreso con mejoría clínica y bioquímica. Actualmente, sin síntomas neurológicos,



**Figura 2. Folículo linfoide.**

Tinción: Hematoxilina- Eosina 200x. Folículos linfoides con la característica “piel de cebolla” (cabeza de flecha) y vénulas penetrantes prominentes (flecha).

**Fuente:** Departamento de Patología. Instituto Oncológico Nacional. 2020.

hemoglobina en 12 g/dL, sin requerimiento transfusional.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen causas infecciosas, tales como la tuberculosis ganglionar, la linfadenitis por toxoplasmosis sistémica aguda, infección por virus de inmunodeficiencia humana. Las neoplasias hematológicas dentro de las que podemos citar como subtipos al linfoma no Hodgkin con patrones histológicos similares a las variantes hialina vascular de la Enfermedad de Castleman como, por ejemplo, el linfoma folicular, el linfoma de la zona del manto, el linfoma de la zona marginal; estas se diferencian en el inmunofenotipo y en la expresión de inmunoglobulinas monoclonales ya que en la Enfermedad de Castleman la expresión de inmunoglobulinas es policlonal. Los linfomas que mimetizan las variantes de células plasmáticas como el linfoma linfoplasmablastico, linfoma angioinmunoblastico T y que se diferencian debido a que estas enfermedades borran la estructura normal de la estructura linfoide y el sarcoma de células dendríticas foliculares. Otras etiologías a considerar en el diagnóstico diferencial son las patologías autoinmunes, por ejemplo, en la artritis reumatoide sin tratamiento en su presentación inicial pueden encontrarse adenopatías múltiples que al realizar la toma de biopsias muestran una marcada plasmocitosis interfolicular. Por último, la hiperplasia folicular y el síndrome linfoproliferativo autoinmune también deben considerarse.<sup>[3]</sup>

La confirmación histológica es esencial para el diagnóstico definitivo. La presencia de adenopatías mayores de 1 cm en más de 2 estaciones ganglionares y que, al realizar la toma de biopsia, presenten las características histológicas de las variantes de la Enfermedad de Castleman,

constituyen los dos criterios mayores según consenso internacional.<sup>[4]</sup>

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Existen dos variedades clínicas de EC: Enfermedad de Castleman Unicéntrica (ECU) y la Enfermedad de Castleman Multicéntrica (ECM). En ECU hay afectación de un solo grupo de ganglios linfáticos o grupo de una sola región, principalmente en el mediastino u otro nódulo linfático torácico, en ausencia de síntomas sistémicos. Mientras que ECM existen múltiples grupos de nódulos linfáticos afectados con síntomas sistémicos marcados.<sup>[5]</sup> A su vez, la clasificación de la ECM dependerá de la positividad del paciente para el virus herpes humano tipo 8 (VHH8) y de la presencia o no de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>[6]</sup> Nuestro caso clínico presentaba la variedad multicéntrica con infección por VHH8, siendo VIH negativo. Histológicamente podemos encontrar la variante hialina vascular, plasmablastico, con infiltración por células plasmáticas y con infiltración mixta.<sup>[1,5]</sup> Además, puede estar en relación con síndrome de POEMS que es un síndrome caracterizado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno proliferativo de las células plasmáticas monoclonales (proteína M o gammopathía) y cambios en la piel.<sup>[1,7]</sup>

Los síntomas en la EC difieren de acuerdo con la variedad clínica. La ECU se caracteriza por la aparición de una masa a nivel cervical, mediastino o retroperitoneal y es infrecuente la presencia de otros síntomas asociados. Mientras que la ECM sí presenta síntomas constitucionales y sistémicos que llevan a disfunción de órganos, al igual que la muerte en algunos pacientes.<sup>[1,5,7]</sup>

Se han propuesto diversos mecanismos que expliquen la causa de ECU como la etiología viral, reactiva y neoplásica.

La teoría neoplásica ha tenido mayor apoyo ya que en diversos estudios se ha encontrado similitud de características histológicas con ciertos linfomas.<sup>[8]</sup>

A pesar de que la patogénesis de la EC no se conoce completamente en ECM, se ha encontrado una relación estrecha que explique los síntomas constitucionales como la debilidad, fiebre, sudoración con el aumento de la interleucina 6 (IL-6); esta última incrementa la angiogénesis mediante la proliferación de células B que inducen la expresión de factor de crecimiento endotelial.<sup>[9,10]</sup>

La EC constituye un diagnóstico de exclusión ya que muchas patologías benignas cursan con nódulos linfáticos reactivos. El estándar de oro para un diagnóstico definitivo es la realización de la biopsia excisional de una adenopatía con los hallazgos microscópicos característicos en las preparaciones histológicas.<sup>[11]</sup>

El tratamiento involucra la evaluación de los síntomas, el subtipo, los marcadores inmunológicos, la histología y la presencia o no de infección por virus de inmunodeficiencia humana y virus herpes humano tipo 8.<sup>[12]</sup>

La ECU se trata con resección quirúrgica con un excelente pronóstico, sobrevida a 10 años de 95%, y la radioterapia es una excelente opción cuando la resección quirúrgica está contraindicada.<sup>[1,10,13]</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cervantes C, Correa R. Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus*. 2015;7(11):e380–e380.
- [2] Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1252–1260.
- [3] Fajgenbaum D. Unicentric Castleman Disease. En: Freedman A, Connor R, editores. UpToDate (consultado 30 de enero 2021). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/unicentric-castleman-disease#H3029239>
- [4] Fajgenbaum D, Uldrick T, Bagg A. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646–1657.
- [5] Wu D, Lim M, Jaffe E. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):37–52.
- [6] Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood*. 2014;123(19), 2924–2933.

Existe un consenso en el tratamiento de la ECM idiopática basado en la evidencia de 344 casos proponiendo el siltuximab como primera línea de tratamiento para la variante plasmocítica y mixta, además de esquemas como talidomida prednisona y ciclofosfamida para la variante hialina vascular.<sup>[14]</sup>

La ECM ha utilizado una gran variedad de terapias sistémicas como: etopósido a bajas dosis, cladribina, combinaciones como ciclofosfamida, doxorubicina liposomal, vincristina, prednisona. Aunque se ha utilizado valganciclovir, zidovudina en altas dosis en ECM asociado a HIV y VHH8, reduciendo signos y síntomas, aún no está claro cómo incluir estos medicamentos en el régimen de ECM.<sup>[15]</sup>

Nuestro paciente al tener criterios de inicio de tratamiento recibió, sin complicaciones asociadas a la terapia, su primer ciclo de R-CDOP.

El subtipo de EC y clínica de la enfermedad son determinantes para el pronóstico. Si se concreta la resección completa en ECU la supervivencia es más de 95% a 10 años. Mientras que la supervivencia en el subtipo ECM asociado a VIH y VHH8 es la peor con defunciones de la mayoría de los casos a 2 años. Por otro lado, la sobrevida de ECM idiopático es de 45.7% a 3 años sin la introducción de terapias anti-IL-6.<sup>[15]</sup>

- [7] Li P, Liu H, Li H, Li A, Yu G, Yin W. Hyaline vascular variant of unicentric Castleman disease of the tonsil: a case report. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):70.
- [8] Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman disease pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):11-21.
- [9] Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* 2014;21(4):266-278.
- [10] Kapriniotis K, Lampridis S, Mitsos S, Patrini D, Lawrence DR, Panagiotopoulos N. Biologic Agents in the Treatment of Multicentric Castleman Disease. *Turk Thorac J.* 2018;19(4):220-225.
- [11] Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung. *Respiration.* 2017;94(2):157-175
- [12] Wojtyś M, Piekarska A, Kunc M, Ptaszynski K, Biernat W, Zaucha JM, et al. Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease-a case-based review. *J Thorac Dis.* 2019;11(11):4859-4874.
- [13] Alzahrani MF, Radwi M, Leitch HA. Practical Management of Castleman's Disease. *Acta Haematol.* 2016;136(1):16-22.
- [14] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fossa A, Srkalovic G, Ide M, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2018;132(20), 2115–2124.
- [15] Chan KL, Lade S, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med.* 2016;7:145-58.