

F. Jover-Díaz\*, J.M. Cuadrado-Pastor  
y C.R. Gallardo-Quesada

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico  
Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fjoverdiaz@coma.es](mailto:fjoverdiaz@coma.es) (F. Jover-Díaz).

doi:10.1016/j.rce.2011.05.018

## Enfermedad de Castleman, VIH y rituximab

### Castleman's disease, HIV and rituximab

Sr. Director:

La enfermedad de Castleman (EC) es un raro proceso linfoproliferativo, de etiología incierta, asociado a la infección por herpes virus humano 8 (HVH-8) y a la producción de interleucina 6 que cursa, en su forma multicéntrica, con fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías<sup>1,2</sup>. En la población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han descrito casos aislados de mal pronóstico, con medianas de supervivencia inferiores a los 6 meses. Sin embargo, con la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) su incidencia, al igual que la de otras neoplasias no definitorias de síndrome de inmunodeficiencia humana (sida), parece haber aumentado y su pronóstico ha mejorado<sup>3</sup>. Definir el tratamiento de elección para la EC es difícil, y la mayoría de las terapias ensayadas han tenido pobres resultados. En los últimos años el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab se ha mostrado capaz de conseguir remisiones prolongadas<sup>4,5</sup>. Se describe el caso de un paciente con infección por VIH y EC tratado con rituximab con buena respuesta clínica y negativización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del HVH-8.

Varón de 36 años que mantenía relaciones sexuales con varones, diagnosticado de infección por VIH en 1999. Los valores de CD4 entonces eran de 572 células/mm<sup>3</sup> y los de carga viral VIH (CV<sub>VIH</sub>), de 34.926 copias/ml. Desde entonces hasta 2009 no había realizado TAR ni había presentado ninguna patología oportunista en relación con la inmunosupresión. En marzo de 2009 presentaba valores de CD4 de 230/mm<sup>3</sup> y una CV<sub>VIH</sub> de 140.557 copias/ml, iniciando entonces TAR con Truvada® + darunavir/ritonavir, desarrollando a las 4 semanas lesiones de sarcoma de Kaposi (SK) en extremidades inferiores que se interpretaron como síndrome de reconstitución inmune. Se continuó con TAR y se administró tratamiento tópico. En el último control antes del proceso actual presentaba unos CD4 de 362/mm<sup>3</sup> con CV<sub>VIH</sub> indetectable (<36 copias/ml). En agosto de 2010 notó la aparición de múltiples adenopatías laterocervicales y supraclaviculares izquierdas. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) con posterior biopsia, descartándose la presencia de tuberculosis o de patología neoplásica. Permaneció clínicamente estable hasta octubre, cuando se añadió fiebre elevada. En la exploración física presentaba buen estado general con lesiones residuales de SK y múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales y una supraclavicular izquierda de gran tamaño. En la analítica destacaba la presencia de reactantes de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva, los linfocitos CD4+ eran del 17% = 173 mm<sup>3</sup> y la CV<sub>VIH</sub> de

36 copias/ml (1,56 log). Los hemocultivos y el cultivo de esputo y orina en medio de Löwenstein fueron negativos. Se envió una muestra de sangre al Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda (Madrid, España) para investigación de herpes virus mediante *protein chain reaction* (PCR), que resultó negativa para citomegalovirus, HVH-6, HVH-7 y virus de Epstein-Barr. La PCR para el HVH-8 fue positiva, y mediante inmunofluorescencia indirecta se detectaron anticuerpos IgG frente a HVH-8 a títulos >1/640. La tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica evidenció adenopatías en todas las cadenas y sobre todo en la zona supraclavicular izquierda, donde alcanzaban un tamaño de 45 mm. La gammagrafía con galio mostró depósitos patológicos en ambas fosas supraclaviculares, más acusados en el lado izquierdo, y depósitos intensos abdominales y pélvicos que coincidían con las adenopatías referidas en la TAC. Se realizó una biopsia de la adenopatía supraclavicular izquierda, y el diagnóstico anatomo-patológico fue de EC multicéntrica, subtipo hialino-vascular, con linfocitos B centrofolículares CD20+ con un índice proliferativo Ki-67 del 14,3% (figs. 1 y 2). Se realizó un aspirado de médula ósea que descartó infiltración por linfoma no Hodgkin (LNH) y se inició tratamiento con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semana, 4 semanas). Tras el primer ciclo la situación clínica mejoró, la fiebre desapareció y el tamaño de las adenopatías disminuyó. La última dosis se administró en diciembre de 2010, realizándose una TAC y una gammagrafía de control que demostró la desaparición de las adenopatías. En mayo de 2011 los linfocitos CD4 eran del 27% = 398 mm<sup>3</sup>, la CV<sub>VIH</sub> per-

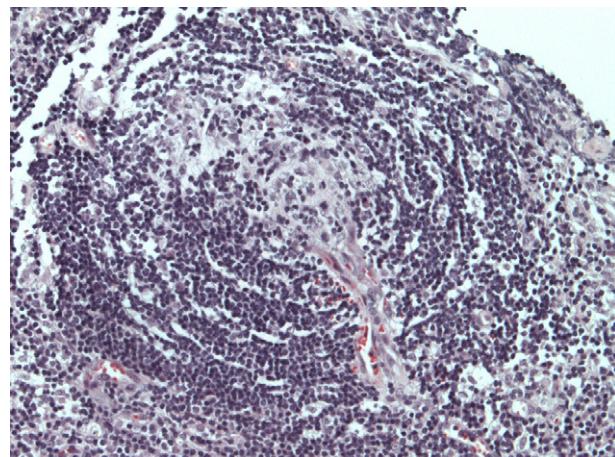
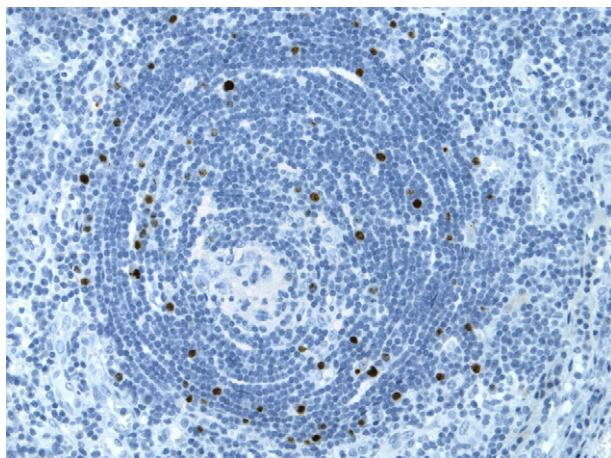


Figura 1 Microfotografía que muestra hiperplasia angiofolicular, pequeños centros folículares con un prominente vaso central que puede mostrar hialinización de la pared y células endoteliales proliferantes, rodeado por anillos concéntricos de linfocitos centrofolículares. Tinción con hematoxilina-eosina, 200x.



**Figura 2** Inmunoexpresión del antígeno capsídico del virus herpes 8 (HHV-8), 200×.

manecia indetectable (<36 copias/ml), la PCR del HVH-8 se había negativizado y las lesiones de SK continuaban estables.

La EC asociada al VIH no se clasifica dentro de las neoplasias definitorias de sida. Su progresión a LNH es frecuente, existe asociación con SK en más del 70% de los casos y su mortalidad es alta. El HVH-8 está presente en todos los casos y, a diferencia de la EC que aparece en sujetos VIH negativos, la PCR del virus de Epstein-Barr, al igual que en el caso descrito, es negativa. El tratamiento ha sido controvertido y generalmente poco eficaz hasta la aparición de anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab<sup>6,7</sup>. Su uso, aprobado en el tratamiento de los LNH y la artritis reumatoide<sup>8</sup>, ha mejorado notablemente el pronóstico de esta enfermedad. Así, en 2 estudios prospectivos de 24 y 21 pacientes, utilizado a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas, se consiguieron remisiones sostenidas y aumento significativo de la supervivencia, presentando como única complicación una leve exacerbación de las lesiones del SK<sup>4,5</sup>. En nuestro paciente se obtuvieron buenos resultados tanto clínicos como analíticos (negativización de la PCR de HVH-8). Recientemente, en el 18th CROI Hoffmann et al.<sup>9</sup> comunicaron nuevos datos de mejoría de la supervivencia de la EC tratada con rituximab, y Michot et al.<sup>10</sup> encontraron menores tasas de desarrollo de LNH en el grupo tratado con este fármaco. Aunque sean necesarios más estudios, tanto en población inmunocompetente como en pacientes con infección por VIH, estos resultados sirven de punto de partida para recomendar su utilización clínica y

sugieren que el rituximab podría llegar a ser el tratamiento de elección de la EC asociada a la infección por VIH.

## Bibliografía

1. Oksenhendler E, Duarte M, Souler J, Cacoub P, Welker Y, Cadranel J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS*. 1996;10:61-7.
2. Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M, Itoh H, Miyawaki S, Masawa N. Idiopathic multicentric Castleman's disease. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Res Pract*. 2005;201:325-32.
3. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, Hatzimichael E, Mandalia S, Nelson M, et al. The role of immune suppression and herpes-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol*. 2009;20:775-9.
4. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, Meignin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3350-6.
5. Bower M, Powles T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S, et al. Brief communication: Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:836-9.
6. Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, Sullivan RJ, Bower M, Dezube BJ, et al. HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2008;83:498.
7. Casquero A, Barroso A, Fernández Guerrero ML, Górgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol*. 2006;85:185.
8. UpToDate. Rituximab: Drug information. Copyright 1978-2011 Lexi-Comp, Inc.[consultado 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/rituximab-drug-information>.
9. Hoffmann C, Müller M, Schmid H, Teutsch C, Van Lunzen J, Wolf T, et al. Improved outcome in patients with HIV-associated multicentric Castleman's disease during recent years: an effect of Rituximab? 18th CROI 2011. Abstc 86.
10. Michot JM, Gérard L, Burcheri S, Fieschi C, Oksenhendler E, Galicier L. Impact of Rituximab on incidence of NHL in patients with HIV-associated MCD. 18th CROI 2011. Abstc 83.

M.E. Valencia\*, V. López, M.T. Corcuería  
y D. Del Val

*Hospital Carlos III, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evalencia.hciii@salud.madrid.org](mailto:evalencia.hciii@salud.madrid.org)  
(M.E. Valencia).

doi:10.1016/j.rce.2011.06.010