



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



NOTA CLÍNICA

Enfermedad de Castleman: dos variantes, dos pacientes

K. de Aguiar Quevedo^a, C. Jordá Aragón^a, N. Mancheño Franch^b, G. Sales Badía^a,
V. Calvo Medina^a, A. García Zarza^a y J. Pastor Guillén^a

^aServicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 23 de junio de 2011; aceptado el 11 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de
Castleman;
Masa mediastínica;
Proceso
linfoproliferativo

Resumen

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo poco frecuente, localizada más frecuentemente en mediastino y abdomen.

Se describen dos casos de EC de localización mediastínica presentados en nuestro servicio. El primer caso una mujer de 33 años con EC variante plasmocelular asociada a enfermedad de Hodgkin, y el segundo caso, una mujer de 32 años con EC tipo hialin vascular.

Discusión: De etiología desconocida, clínicamente se distinguen dos formas de EC: *a*) la multicéntrica, que afecta a más de un órgano, cursa con síntomas generales y puede estar acompañada de otras afecciones como linfoma, y *b*) la localizada, más frecuente, que cursa de forma asintomática o con síntomas compresivos por efecto de masa. En estos casos presentados, se puede observar la diferencia en la presentación clínica de esta enfermedad en sus dos variedades.

Conclusiones: La EC es una rara enfermedad linfoproliferativa cuyo tratamiento es la resección tumoral y su pronóstico es bueno.

KEYWORDS

Castleman's disease;
Mediastinal mass;
Lymphoproliferative
process

Castleman's disease: two variants, two patients

Abstract

Introduction: Castleman's disease (CD) is an uncommon lymphoproliferative disorder most frequently localized in the mediastinum and abdomen.

Two cases of CD with mediastinal localization in our service are described. The first case was found in a 33-year old woman with the plasma cell variant of CD associated to Hodgkin's disease and the second case was found in a 32 year old woman with hyaline-vascular type CD.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karol.deaguiar@gmail.com (K. de Aguiar Quevedo).

Discussion: CD, of unknown etiology, is clinically distinguished with two forms, multicentric that affects more than one organ and occurs with general symptoms and can be accompanied by other involvements such as lymphoma. The second one is the localized one, which is more frequent and evolves asymptotically or with compressive symptoms due to mass effect. In these cases presented, the difference in the clinical presentation of this condition in its two variants can be seen.

Conclusions: CD is an uncommon lymphoproliferative disease whose treatment is tumor resection and whose prognosis is good.

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC) es un desorden linfoproliferativo poco frecuente. Benjamín Castleman la describió por primera vez en 1956^{1,2}. Puede aparecer en una gran variedad de localizaciones, asociada a una sobreestimulación antigénica de causa desconocida¹.

Clínicamente se clasifica como: localizada y diseminada^{1,3}. Presenta dos variedades histológicas: una hialinovascular (91%) y otra plasmocelular^{1,4,5}. El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades que se presenten con grandes masas mediastínicas¹. El tratamiento quirúrgico es diagnóstico y a la vez curativo en las formas localizadas, mientras que son necesarios tratamientos complementarios en las formas multicéntricas^{6,7}.

Se describen dos casos de EC localizadas en el tórax, en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia en los últimos 10 años, y se realiza una revisión de la bibliografía.

Paciente 1

Mujer de 33 años, sin alergias conocidas, fumadora de un paquete de cigarrillos al día, intervenida a los 14 años de apendicectomía y a los 21 años, de escoliosis. Presentó cuadro clínico de dolor retroesternal opresivo, irradiado a espalda, acompañado de disnea y febrícula de varios días de evolución. Acudió a su hospital de referencia donde se ingresó para estudio y tratamiento, presentando una mejoría de la sintomatología con antiinflamatorios no esteroideos.

En el examen físico, se encontró consciente, orientada, bien hidratada, con eritema malar bilateral y telangiectasias en cara y cuello. Sin adenopatías periféricas. En la auscultación cardíaca con tonos rítmicos, sin soplo. En la auscultación respiratoria se observó murmullo vesicular sin ruidos añadidos. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, con hepatomegalia de 2-3 cm. Sin otro hallazgo a resaltar.

En el análisis de sangre realizado se observaron leucocitos de 10.600/l con fórmula normal, hemoglobina de 10,6 g/dl y hematocrito del 31%, una velocidad de sedimentación globular de 129 mm/h, y con perfil hepático y renal dentro de la normalidad. Dosificación de inmunoglobulinas (Ig): IgG 1.717 mg/dl, IgA 5.200, IgM 33. Inmunofijación en suero: intensa banda policlona de IgA kappa y lambda, bandas policlonales IgG kappa y lambda y muy débil banda monoclonal IgG kappa. Inmunología: anticuerpo antinuclear positivo débil, C3 y C4 normal, anticuerpos anticardiolipina negati-

vos. Serología: virus de la inmunodeficiencia humana negativo, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr positivos para IgG y negativos para IgM. Hepatitis B y C negativos.

Entre las pruebas complementarias se describió: una radiografía de tórax con ensanchamiento mediastínico anteroposterior. En las radiografías seriadas óseas, no se observaron lesiones líticas. En la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal (fig. 1A) se apreciaron adenopatías mediastínicas prevasculares y en espacio subcarinal, hepatomegalia homogénea sin lesiones focales y riñones aumentados de tamaño a predominio del lado derecho.

El aspirado de médula ósea mostró celularidad aumentada, de aspecto reactivo, con marcada eosinofilia y un 20-27% de células plasmáticas de aspecto maduro. La biopsia del ganglio mediastínico realizada por mediastinoscopia informó de linfadenitis crónica y plasmocitosis marcada.

Con todos estos datos, sin diagnóstico claro de enfermedad hematológica, la paciente fue enviada a nuestro hospital para extirpación de la masa mediastínica por toracotomía izquierda, y se realizó una resección de masa ganglionar que llegaba a vértice con importantes ramas vasculares, precisando apertura de la pleura mediastínica retrocardíaca para conseguir la extirpación completa, que se extendía hasta el bronquio intermediario derecho. El examen de anatomía patológica de la pieza mostró EC variante plasmocelular (fig. 2A) cuyo fenotipo expresó policlonalidad (IgG+, kappa+, lambda+), en asociación de enfermedad de Hodgkin (CD15+, CD30+).

Posteriormente, se trató este linfoma con quimioterapia y, actualmente, desde hace 8 años se encuentra libre de enfermedad.

Paciente 2

Mujer de 32 años, alérgica a la penicilina, con antecedente de asma bronquial, que presentó dolor cervical asociado a disnea progresiva y tos seca de 15 días de evolución, por lo que acudió a Urgencias donde se realizó una radiografía de tórax en la que se detectó opacidad en hemitórax izquierdo con componente atelectásico y fue ingresada para completar el estudio. En la exploración física, se encontró a una paciente consciente, orientada, sin focalidad neurológica, con auscultación cardíaca de tonos rítmicos, sin soplo. En la auscultación respiratoria, se observó murmullo vesicular disminuido en hemitórax izquierdo. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin megalias ni masas.

Análiticamente todos los parámetros se encontraban dentro de la normalidad, incluido anticuerpo antinuclear negativo, factor reumatoide y antígeno carcinoembrionario nor-

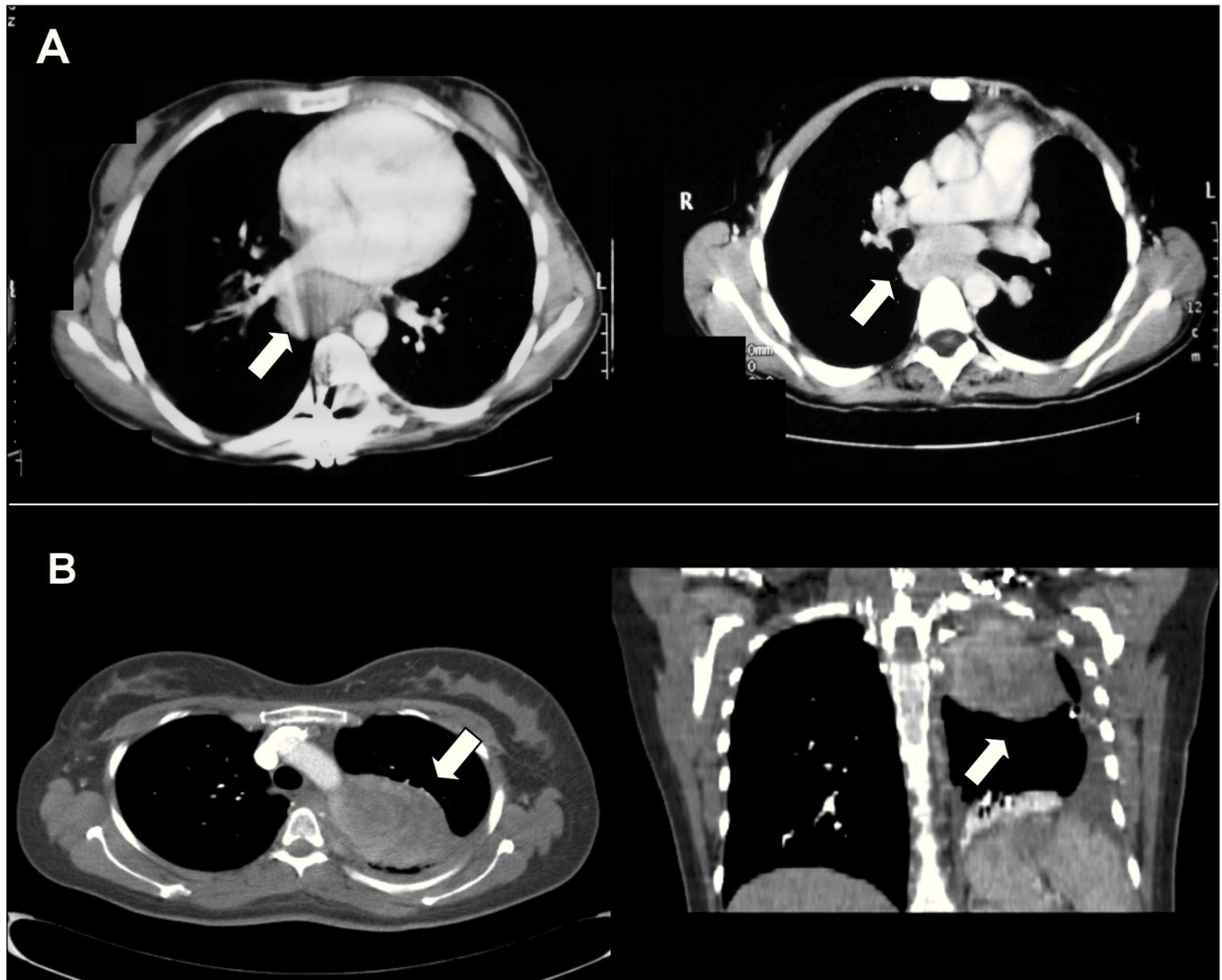


Figura 1.A. Tomografía computarizada. A la izquierda, adenopatía mediastínica prevascular de 4×5 cm; a la derecha, adenopatía en espacio subcarinal de 6×3 cm. **B.** Tomografía computarizada. Masa sólida heterogénea en hemitórax izquierdo de $8 \times 6 \times 7$ cm con áreas de necrosis en su interior. A la izquierda, corte transversal, y a la derecha, corte coronal.

mal. En la radiografía de tórax se observó opacidad en hemitórax izquierdo con derrame pleural. En la TC toracoabdominal pélvica se describió masa sólida heterogénea en lóbulo superior izquierdo de $8 \times 6 \times 7$ cm, con atelectasia segmentaria en lóbulo inferior izquierdo, con derrame pleural, sin alteraciones en parénquima pulmonar o resto de estructuras mediastínicas; no se observaron alteraciones en el ámbito abdominal (fig. 1B). En la resonancia magnética (RM) se observó masa mediastínica posterior que impronta sobre ápex de hemitórax izquierdo heterogénea en la secuencia T2 y pequeñas zonas quístico-necróticas en su interior, de contorno bien definido.

Se realizó toracoscopia en la que se detectó una masa de 5 cm aproximadamente con otras lesiones pequeñas adheridas al ángulo costal posterior de superficie lisa nacarada, dura; se extrajeron 5 l de líquido pleural y se tomó biopsia, la cual se informó en un principio como focos compatibles con tumor mesenquimal de aspecto benigno. La citología del líquido pleural fue negativa para células malignas.

En vista de los hallazgos encontrados y la falta de diagnóstico, se realizó toracotomía izquierda y resección tumoral completa mediante segmentectomía en lóbulo superior izquierdo y extracción de esta masa.

En el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, se describió tejido linfóide de aspecto reactivo, con agregados foliculares redondeados de manera concéntrica (en capa de cebolla) por linfocitos de pequeño tamaño, observándose a nivel central la presencia de pequeños vasos sanguíneos de paredes hialinizadas de manera prominente (fig. 2B). La conclusión fue EC tipo hialin vascular.

Se mantiene seguimiento de la paciente y 3 años después de su intervención se encuentra libre de enfermedad.

Discusión

La EC es una entidad poco frecuente, también denominada hiperplasia angiofolicular linfóide, hamartoma de ganglios

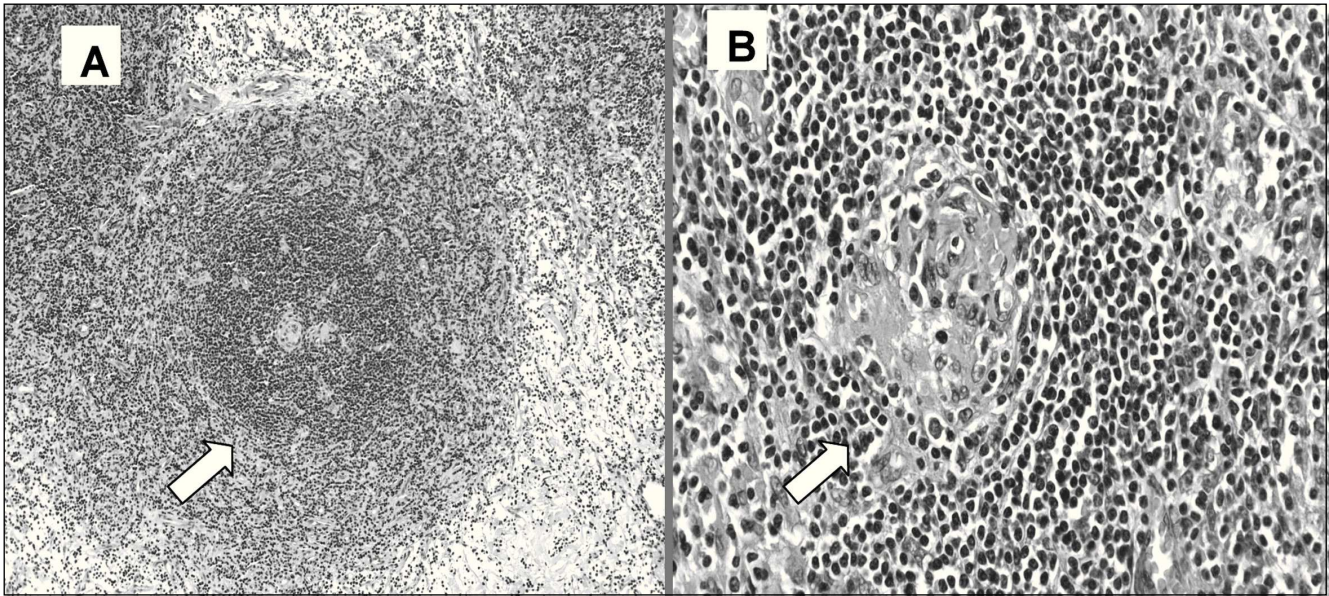


Figura 2.A. Histología de la pieza quirúrgica adenopatía mediastínica, que presenta folículos con zonas muy hiperplásicas, formada por anillos celulares concéntricos de linfocitos pequeños, células plasmáticas maduras y pequeños vasos sanguíneos. Hematoxilina - eosina x 40. **B.** - Histología: centros germinales hiperplásicos, con folículos hialinos vasculares que presentan vasos de paredes hialinas. Hematoxilina - eosina x 100.

linfáticos, linfoma gigante benigno, hiperplasia linfoide hialinizante, linforreticuloma folicular y angiomatosis linfoidea, lo que nos indica el desconocimiento acerca de su origen^{6,8}. Esta afección puede encontrarse en el cuello (42%), mediastino (31%) y abdomen (23%), según Wang et al⁸, aunque hay otros autores que sitúan al mediastino como localización principal (70%)⁶.

Se desconoce su patogenia; sin embargo, se cree que hay una asociación con el virus de inmunodeficiencia humana y el virus herpes humano 8, debido a una anormal producción de interleucinas 6, que conlleva una linfoproliferación y la diferenciación de células plasmáticas^{6,8,9}.

La EC de células plasmáticas afecta típicamente a más de un órgano, cursa habitualmente con síntomas generales (astenia, fiebre, mal estado general, hepatoesplenomegalia, etc.), hipergammaglobulinemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Frecuentemente, se asocia a inmunodeficiencias, infecciones, sarcoma de Kaposi (13%), linfoma (18%), microangiopatías, carcinomas (colon, riñón y tiroides) y otras afecciones, como el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteinemia monoclonal y cambios en la piel)^{6,10}. En el caso de nuestra primera paciente, se encontró aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipergammaglobulinemia y asociación con el linfoma. Se presenta en cualquier grupo etario, con media en la quinta década de la vida, y al igual que el tipo hialin vascular, la mayoría de los autores informan que no hay un predominio de sexo; sin embargo, Wang et al indican un predominio en mujeres respecto a los varones de 2:1^{8,10}. En la TC se pueden encontrar adenopatías difusas y homogéneas en diferentes compartimientos mediastínicos, asociadas a esplenomegalia o hepatomegalia, como pudimos observar en el primer caso¹⁰. Desde un punto de vista histológico, en la variante plasmocelular, se observan extensas áreas de células plasmáticas maduras entre las estructu-

ras foliculares transformadas, junto a la presencia de numerosos vasos sanguíneos, sin evidenciar vasos hialinizantes en los centros foliculares^{4,11}.

Por otro lado, la EC hialin vascular, en contraste con el tipo plasmocelular, es una enfermedad asintomática, que se encuentra como hallazgo casual en las radiografías de tórax y, en caso de presentar síntomas, es por el efecto compresivo de la masa^{6,10}. Se observa a cualquier edad, con predominio en la cuarta década de la vida. Aunque hay autores que afirman que afecta por igual a ambos sexos, otros informan de una prevalencia mayor en mujeres (4:1)¹⁰. En las pruebas de imagen, como la TC, se manifiesta como una masa homogénea o heterogénea que presenta calcificaciones entre el 5 y el 10% de los casos, y con la colocación de contraste se observa hipercaptación; aunque estos hallazgos no son diagnósticos. La RM muestra típicamente una imagen heterogénea hipointensa en T1 e hiperintensa en T2¹⁰. Se caracteriza histológicamente por folículos con zonas muy hiperplásicas, formada por anillos celulares concéntricos de linfocitos pequeños (en capa de cebolla), dispuesto en torno a un centro germinal, con presencia de vasos hialinizados y células dendríticas prominentes; además, es diagnóstica la presencia de múltiples centros germinativos con estas características^{6,8}.

Su diagnóstico preoperatorio es difícil, debido a que clínica y radiológicamente tiene características muy inespecíficas. La punción aspirativa con aguja fina usualmente no da el diagnóstico⁸.

En cuanto al tratamiento, en la forma multicéntrica, se han propuesto diferentes terapias, como combinación de radioterapia, quimioterapia y pautas de esteroides, además de la resección quirúrgica^{6,12}. En la EC localizada, la exéresis completa quirúrgica es curativa en todos los casos. Algunos grupos emplean sistemáticamente embolización prequirúrgica, debido a la alta vascularización de este tumor, para evitar el riesgo de hemorragias^{6,8}.

Nosotros hemos presentado dos casos de EC. El primer caso es el de una mujer joven, con clínica general y afectación de varios órganos, en el cual fue difícil llegar al diagnóstico, y en el que se plantearon como diagnóstico diferencial numerosas enfermedades hematológicas, como mieloma y linfoma. El segundo caso es el de una paciente con síntomas compresivos por la gran masa tumoral, la cual no presentó ningún signo de malignidad, excepto por su tamaño. Ambos casos se diferencian tanto en la presentación clínica como en su histología, pero en ambos el diagnóstico fue difícil, y fue necesario, tanto para la variante multicéntrica como para la localizada, la resección completa de la pieza para el diagnóstico definitivo.

Aunque el pronóstico en la EC diseminada es más incierto que en la variante localizada, en nuestros casos, la remisión de la enfermedad se ha conseguido por 8 y 3 años, respectivamente, con buena calidad de vida de ambas pacientes y sin recidiva de la enfermedad.

En conclusión, la EC es una rara enfermedad linfoproliferativa, de difícil diagnóstico, que debe tenerse en cuenta ante la presencia de adenopatías mediastínicas y/o masas torácicas, cuyo tratamiento es la resección tumoral con buen pronóstico y escasa evidencia de recidiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hountis P, Dedelias P, Douzinas M. The management of Castleman's disease of the mediastinum: a case report. *Cases J.* 2008;1:330.
- Belec L, Authier FJ, Mohamed AS, Soubrier M, Gherardi RK. Antibodies to human herpesvirus 8 in POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) syndrome with multicentric Castleman's disease. *Clin Infect Dis.* 1999;28:678-9.
- McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev.* 1995;21:291-310.
- Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer.* 1999;85:706-17.
- Pham TT, Harrell JH, Harrell JH, Herndier B, Yi ES. Endotracheal castlemans disease: A case report. *Chest.* 2007;131:590-2.
- Coscarón Blanco E, Zamora Martínez T, Pérez Liedo MC, Suárez Ortega MS, Blanco García JL. Enfermedad de Castleman cervical. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58:440-4.
- Mohammad BA, Al-Brahim N, Kunjhibava S, Ahmad M, Ahmad M. Multicentric Castleman disease: report of rare disease in Kuwait. *Gulf J Oncolog.* 2009;6:48-50.
- Wang SH, Ruan Z, Huang HL, Song KS. A rare case of Castleman disease presenting as pulmonary mass mimicking central pulmonary malignancy. *Chin Med J (Engl).* 2009;122:990-1.
- Menke DM, Chadburn A, Cesarman E, Green E, Berenson J, Said J, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. *Am J Clin Pathol.* 2002;117: 268-75.
- McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology.* 1998;209: 221-8.
- Iyonaga K, Ichikado K, Muranaka H, Fujii K, Yamaguchi T, Suga M. Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide. *Intern Med.* 2003;42:182-6.
- Somdas MA, Ketenci I, Bicer S, Senturk M, Guney E. Castleman's disease as an unusual neck mass: case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:459-61.