

Enfermedad de Castleman: un caso de presentación atípica

J. Rodríguez Carrasco^{a,*}, C.E. Fernández Marín^a, C. López Peña^b,
A. Muñoz Hoyos^a y M. Cámara Pulido^b

^aUnidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 4 de agosto de 2008; aceptado el 4 de septiembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de
Castleman;
Adenopatía;
Trastorno
linfoproliferativo

Resumen

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo de etiología desconocida, de escasa frecuencia en Pediatría (sólo hay 100 casos descritos, 7 en España). Suele afectar a adultos jóvenes y se describen 2 formas clínicas: la forma localizada (que suele presentarse como una masa única y asintomática al diagnóstico) y la forma multicéntrica, (generalmente con afectación sistémica y un comportamiento más agresivo). El diagnóstico de confirmación es anatómico y patológico. Histológicamente hay 2 variantes: la forma hialina-vascular, que suele corresponder a las formas localizadas de la enfermedad, y la variante de células plasmáticas, que suele ser multicéntrica. La resección quirúrgica es curativa para las formas localizadas, mientras que se han ensayado una multitud de tratamientos sin éxito para las formas multicéntricas. A continuación se presenta el caso de una preescolar de 3 años con una forma localizada de la enfermedad que, tras 2 años de seguimiento, se mantiene asintomática. Asimismo, se realiza una revisión de la literatura médica disponible al respecto.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Castleman's disease;
Lymphadenopathy;
Lymphoproliferative
disorder

Castleman's disease: presentation of an atypical case

Abstract

Castleman's disease is an unknown etiology lymphoproliferative disorder rare in childhood (only 100 cases described in the literature, 7 of them in Spain). It usually appears in young adults, with no gender-related differences. There are two clinical forms of the disease: the localized variant, the more frequent type, usually presented as a solitary mass (generally in the mediastinum) and asymptomatic at the time of diagnosis, and the multicentric variant, less frequent and usually associated with systemic symptoms and a more aggressive clinical evolution. The diagnosis is confirmed based on the histopathological

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joserodriguezcarrasco@yahoo.es (J. Rodríguez Carrasco).

study. There are two histological variants: the hyaline-vascular type, which usually appears as a localised variant, and the plasma-cell type, which usually appears as multicentric variant and has a worse prognosis. While the best treatment for the localised variant is surgical resection, which is curative, for the multicentric variant many therapeutic strategies have been used without real success. In the present article we report a new case of this disease in a 3-year-old girl with the localised form, who remains asymptomatic after two years of follow-up, and a review of the available literature. This disease should be included in the differential diagnosis of the lymphoproliferative disorders.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC), descrita en 1956 por Benjamin Castleman¹, es un proceso linfoproliferativo² de escasa frecuencia en Pediatría, de la que sólo hay 100 casos descritos en la literatura médica (7 en España); se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes³, sin predominio de sexo^{3,4}. Su etiología es incierta pero implica mecanismos autoinmunitarios^{2,5}, procesos inflamatorios crónicos, inmunodeficiencias y coinfecciones producidas por diversos agentes^{6,7}. Hay 2 variantes clínicas: la forma localizada (que se presenta como una masa única y asintomática al diagnóstico) y la forma multicéntrica (de clínica más compleja, afectación multifocal, combinación con otras enfermedades^{8,2} y pronóstico menos favorable^{6,9}). Puede presentarse en cualquier localización, aunque el lugar más frecuente es el mediastino, seguido del abdomen y de la pelvis, entre otros⁴.

La historia clínica y la exploración física arrojan pocos datos para el diagnóstico. En cuanto a las pruebas de imagen, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) suelen mostrar una imagen bien delimitada que realza con contraste^{4,10,11}. El diagnóstico de certeza se basa en los hallazgos histológicos^{4,11}, según los cuales se distinguen 2 variantes: la forma hialina-vascular (en la que se observan varios centros germinales rodeados de linfocitos pequeños de forma circunferencial [«en bulbo de cebolla»] dentro de cada folículo y un abundante estroma vascular) y la variante plasmocelular (caracterizada por una basta proliferación de células plasmáticas en el espacio interfolicular y menos estroma vascular^{6,12}).

Para las formas localizadas, la resección quirúrgica es curativa^{4,9}. Para minimizar el riesgo de hemorragia con el que se puede asociar, se utiliza la embolización prequirúrgica^{13,14} con éxito. En cuanto a las formas multicéntricas, los tratamientos ensayados son múltiples, incluidas la cirugía, la radioterapia^{15,16} y la quimioterapia, aunque ninguna se ha mostrado eficaz^{15,17,18}, de forma que su pronóstico es manifestamente peor que para las formas localizadas¹⁵.

A continuación se presenta un nuevo caso. Se trata de una preescolar de 3 años de edad, con una forma localizada de la enfermedad, en quien se llevó a cabo la escisión completa de la lesión y que, tras 2 años de seguimiento, se mantiene asintomática.

Observación clínica

Paciente de 3 años de edad, mujer, sin antecedentes personales de interés, que presentó una adenopatía laterocervical derecha de un año de evolución, con un incremento

manifiesto de tamaño en los 5 meses previos. La anamnesis no arrojó otros datos de interés. En cuanto a la exploración física, destacó la presencia de una adenopatía en la región laterocervical derecha, de 2 × 2,5 cm, de consistencia elástica, no adherida a planos profundos y sin signos inflamatorios. El resto de la exploración física fue normal. Se inició tratamiento antiinflamatorio y antibiótico de forma ambulatoria que no tuvo respuesta, por lo que se realizaron una analítica sanguínea básica (con resultados normales), Mantoux (negativo) y una ecografía cervical (informada como «grupo de adenopatías de gran tamaño, la mayor de 2,5 cm de diámetro, que contactan con la glándula parótida. No están abscesificadas»). Tras no responder al tratamiento y debido a la normalidad de las pruebas complementarias

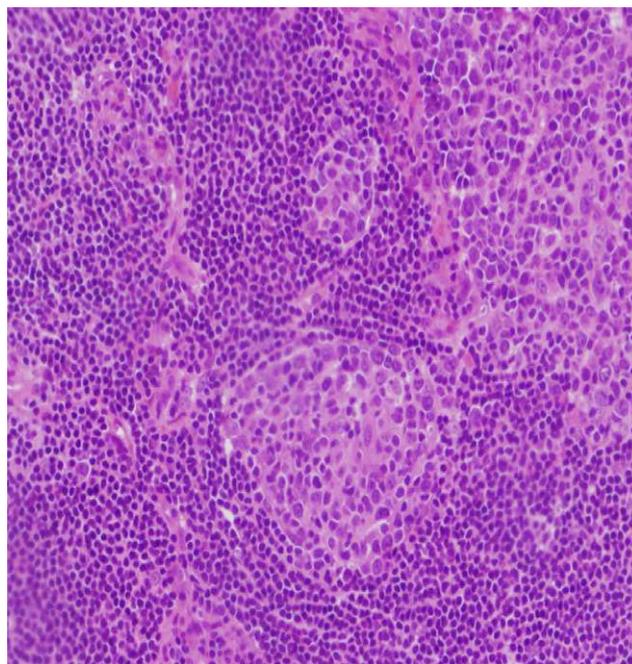


Figura 1 Fragmento irregular de tejido de superficie rugosa de 2 × 1,3 cm de diámetro máximo, que parece corresponder a adenopatía, acompañado de múltiples fragmentos milimétricos de tejido. Está compuesto histológicamente por tejido linfoide principalmente formado por linfocitos B de conformación anómala y con una gran hiperplasia de células reticulares dendríticas; hay también frecuentes vasos sanguíneos en torno a éstos. Las células que conforman el manto se disponen en hilera, en varias capas, y conforman la estructura característica de bulbo de cebolla.

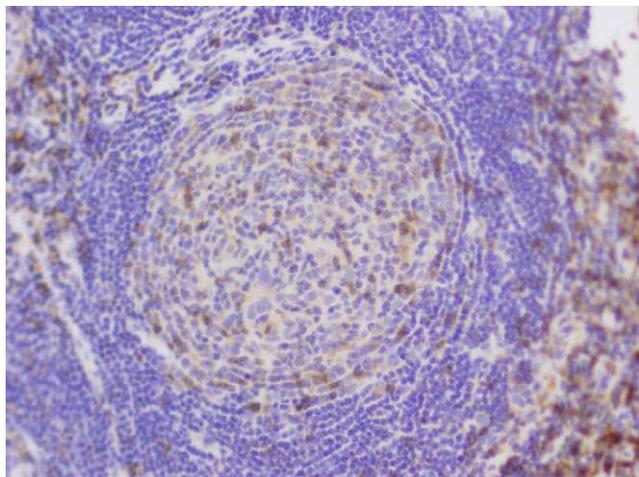


Figura 2 El tejido linfoide está principalmente formado por linfocitos B (CD20 positivos y CD79a positivos), de conformación anómala, y con una gran hiperplasia de células reticulares dendríticas, positivas para CD21 y CD23.

efectuadas, se procedió a la exéresis y al estudio anatómico-patológico de la lesión (informada como «masa de tejido linfoide anormal que incluye conductos epiteliales dispersos acompañados de tejido fibroso de aspecto capsular. El tejido linfoide está organizado como folículos B anómalos, con gran hiperplasia de células reticulares dendríticas y con frecuentes vasos sanguíneos centrales, en torno a los cuales se observan mantos B organizados en bulbo de cebolla. Diagnóstico: EC de tipo hialino vascular») (figs. 1 y 2). Se realizó un estudio de extensión y cribado de afectación sistémica; en la TC toracoabdominal se encontraron «pequeñas adenopatías retroperitoneales de escaso tamaño y con escasa significación patológica». El resto de las pruebas complementarias realizadas fueron normales. Tras 2 años de seguimiento, la niña continúa asintomática y sin evidencia de afectación sistémica.

Discusión

La EC, descrita en 1956 por Benjamin Castleman¹, constituye una entidad prácticamente excepcional en la edad pediátrica (hay sólo 100 casos descritos en la literatura médica, 7 en España). También se la denomina hiperplasia angiofolicular de nódulos linfáticos², y es más frecuente en adultos jóvenes (con una edad media de 23 a 35 años para las formas localizadas³ y de 64 años para las multicéntricas¹⁹). Este caso constituye uno de los diagnosticados a edad más temprana que describe la literatura médica. No muestra predilección por sexo^{3,4}, aunque algunos autores describen un ligero predominio por el sexo femenino⁹.

Su etiopatogenia es desconocida². La base parece ser una alteración de la regulación inmunológica que produciría un aumento en las concentraciones de interleucina-6 (IL-6)²⁰ como respuesta a un estímulo viral o endógeno⁷, causante de la sobreproducción y proliferación en los nódulos linfáticos de células plasmáticas y linfocitos B^{2,11,20}. Otros mecanismos propuestos son procesos autoinmunitarios², la implicación de factores de crecimiento^{11,7}, infecciones por diversos agentes (virus del herpes humano tipo 8,

Mycobacterium tuberculosis, toxoplasma y virus de Epstein-Barr)⁶—aunque se discute si el papel de estos gérmenes es causal o como colonizador oportunista²⁰—, procesos inflamatorios crónicos de bajo grado y procesos hamartomatosos o inmunodeficiencias⁶.

Puede presentarse en cualquier localización, tanto linfática como a nivel extranodal. Destacan como localizaciones de mayor frecuencia el mediastino (entre el 31 y el 70%), el abdomen o la pelvis (entre el 12 y el 54%), el cuello (14%) y el retroperitoneo (11%)^{3,4,6,11}. Otras localizaciones menos frecuentes son¹⁹ la axila, la cabeza del páncreas⁶, el sistema nervioso central o como nódulo pulmonar solitario³.

En 1978 se describieron las dos formas clínicas de EC⁶. La forma localizada suele presentarse como una masa única, asintomática o con síntomas por compresión de estructuras adyacentes⁹, y su hallazgo suele ser casual³. Puede estar relacionada con sintomatología general (entre el 42 y el 60% de los casos^{16,17}), con alteraciones en las pruebas de laboratorio (el 25% de los casos³) o con procesos malignos¹⁷ (linfomas Hodgkin y no hodgkinianos). Por su parte, la forma multicéntrica se relaciona con la afectación sistémica (fiebre, pérdida de peso, clínica neurológica¹⁹ o pénfigo paraneoplásico^{8,5}), alteración de las pruebas de laboratorio (anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular o la hipergammaglobulinemia) y con la coexistencia con otros procesos, ya sean benignos (artritis crónica juvenil, amiloidosis²⁰ y síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas²) o malignos (sarcoma de Kaposi o linfomas^{2,20}) hasta en el 32% de los casos¹⁷. Puede producir, por último, una inmunodeficiencia derivada de la apoptosis de células T⁷.

Su escasa frecuencia y la poca especificidad clínica y de las pruebas complementarias la hacen una entidad de difícil diagnóstico⁶. En la TC se muestra como masas bien delimitadas que realzan con contraste y con un núcleo central hipodenso^{10,12}, hallazgos que diferencian a la EC de otros procesos, como los timomas⁴, pero que pueden aparecer también en linfomas, en el sarcoma de Kaposi o en la enfermedad de Kimura. En la RNM suele aparecer como masas isointensas o ligeramente hipointensas respecto al tejido muscular normal en T1¹⁰, datos no específicos de EC^{11,9}.

El diagnóstico de certeza es el anatomopatológico^{19,4}. En 1970 se describieron las 2 variantes histológicas de la enfermedad^{6,3}: la forma hialina-vascular (en el 90% de los casos), que se corresponde con formas localizadas (entre el 76 y el 91% de los casos)⁶, muestra una hiperplasia de nódulos linfáticos en la que se observan, dentro de cada folículo, varios centros germinales rodeados de linfocitos de forma circunferencial («en bulbo de cebolla») y un abundante estroma vascular^{9,6}. Estos hallazgos pueden aparecer también en otros procesos autoinmunitarios o inmunodeficiencias primarias². En la variante plasmocelular, que supone aproximadamente el 10% de los casos y se suele corresponder con la forma multicéntrica (el 50% de los casos⁶), se aprecia una intensa proliferación de células plasmáticas en las regiones interfoliculares, con menos estroma vascular². Algunos autores consideran una tercera variante: la variante mixta, en la que se aprecian rasgos de las 2 anteriores^{2,3}. Recientemente se ha propuesto que la variante plasmocelular es un estadio más precoz y activo de la enfermedad que la forma hialina vascular^{17,11}.

Para las formas localizadas, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, con tasas de curación próximas al 100%^{7,16}. Esta resección puede asociarse con un riesgo de hemorragia^{13,14}, por lo que recientemente se ha introducido con buenos resultados la arteriografía con embolización selectiva como adyuvante del tratamiento^{9,13,17}. Como complicación, en casos de masas mediastínicas, se puede producir isquemia de médula espinal, descrita entre el 0 y el 6,5% de los casos¹³. Para aquellos sujetos no aptos para cirugía se ha utilizado con éxito la radioterapia^{15,16}.

Para la forma multicéntrica, las estrategias más utilizadas son el tratamiento farmacológico o el quimioterápico, con múltiples agentes solos o en combinación ensayados (corticosteroides, cimetidina⁷, anticuerpos monoclonales anti-IL-6, interferon α ¹⁷, clorambucil más corticosteroides, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y dexametasona o ifosfamida, mitoxantrona y etopósido, entre otros) sin resultados satisfactorios¹⁶. Se han descrito buenos resultados con rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20². Se han empleado igualmente el trasplante autólogo de médula ósea, la radioterapia y la cirugía, con resultados transitorios¹⁷ y poco satisfactorios¹⁶.

Las manifestaciones asociadas a la EC desaparecen tras la extirpación del tumor (las alteraciones analíticas regresan en 30 a 60 días¹⁷ y las lesiones cutáneas del pénfigo paraneoplásico en 6 a 11 semanas⁵).

No se han descrito recidivas tras la extirpación del tumor en las formas localizadas^{4,16,17}; incluso con resecciones incompletas se han descrito tasas de recidiva muy bajas¹⁷. Se discute si estas formas localizadas de EC podrían progresar a formas multicéntricas, hecho que parece poco probable¹⁶. Es preciso, no obstante, un seguimiento a largo plazo de los sujetos, ya que se han descrito recidivas en casos de resección incompleta hasta 9 años después del tratamiento¹⁶.

La forma multicéntrica puede evolucionar de forma rápidamente fatal o más larvada. Al parecer, el tratamiento quimioterápico inmediatamente posterior al diagnóstico, se relaciona con mejores respuestas^{7,17}. La supervivencia media tras el diagnóstico es de 2 a 3 años¹⁵ (la sepsis es la causa más frecuente de fallecimiento¹⁹). El pronóstico de las formas multicéntricas mejora si se corresponden con la variante hialina-vascular¹⁷.

Como conclusión, cabe señalar que la variabilidad en la correlación clinicohistológica hace necesario realizar un estudio de extensión en todos los casos para descartar la afectación multicéntrica, dadas las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conlleva. La EC es una enfermedad que, a pesar de su escasa frecuencia, conviene incluir dentro del diagnóstico diferencial de los trastornos linfoproliferativos.

Bibliografía

1. Castleman B, Iverson L, Méndez V. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9:822–30.
2. Vasudev RT, Alkindi S, Pathare AV. Follicular dendritic cell hyperplasia in plasma cell variant of Castleman's disease with interfollicular Hodgkin's disease. *Pathol Res Pract*. 2007;203:479–84.
3. Krawczun GA, Garcia CM, Ito K, Ferreira Filho OF, Thomson JC. Castleman's disease or angiofollicular hyperplasia as a solitary pulmonary nodule: case report. *J Bras Pneumol Apr*. 2007;33:226–8.
4. Chen CC, Jiang RS, Chou G, Wang CP. Castleman's disease of the neck. *J Chin Med Assoc*. 2007;70:556–8.
5. Wang L, Bu D, Yang Y, Chen X, Zhu X. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet*. 2004;363:525–31.
6. Wang H, Wieczorek RL, Zenilman ME, Soto-Lapaix F, Ghosh BC, Bowne WB. Castleman's disease in the head of the pancreas: report of a rare clinical entity and current perspective on diagnosis, treatment, and outcome. *World J Surg Oncol*. 2007;5:133.
7. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci Oct*. 2000;320:292–5.
8. Lane JE, Woody C, Davis LS, Guill MF, Jerath RS. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) in a child: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 2004;114:e513–6.
9. Sanchez de Toledo Sancho J, Fabrega Sabate J, Marhuenda Irastorza C, Lucaya Layret X, Toran Fuentes N, Gros Subias L, et al. [Enfermedad de Castleman]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:68–71.
10. Zhou LP, Zhang B, Peng WJ, Yang WT, Guan YB, Zhou KR. Imaging findings of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *Abdom Imaging*. 2008;33:482–8.
11. Souza KC, Silva SJ, Salomao E, Silva AM, Faria PR, Queiroz LF, et al. Cervical Castleman's disease in childhood. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:1067–72.
12. Tan TY, Pang KP, Goh HK, Teo EL, Abhilash B, Walford N. Castleman's disease of the neck: a description of four cases on contrast-enhanced CT. *Br J Radiol*. 2004;77:253–6.
13. Robert JH, Sgourdos G, Kritikos N, Didier D, Terraz S. Preoperative embolization of hypervascular Castleman's disease of the mediastinum. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:186–8.
14. Safford SD, Lagoo AS, Mahaffey SA. Preoperative embolization as an adjunct to the operative management of mediastinal Castleman disease. *J Pediatr Surg*. 2003;38:E21–3.
15. Macedo JE, Abreu I, Marques M, Henrique R, Araujo A. A clinical case of Castleman's disease. *J Thorac Oncol*. 2007;2:259–60.
16. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001;92:670–6.
17. 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.
18. Baserga M, Rosin M, Schoen M, Young G. Multifocal Castleman disease in pediatrics: case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:666–9.
19. Kachur E, Ang LC, Megyesi JF. Castleman's disease and spinal cord compression: case report. *Neurosurgery*. 2002;50:399–402.
20. Kim JE, Kim CJ, Park IA, Kim WH, Seo JW, Jang JJ, et al. Clinicopathologic study of Castleman's disease in Korea. *J Korean Med Sci*. 2000;15:393–8.