

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Jorge M. Castillett H.(*) , Denny M. Vargas S. (**), Marta Martínez (***) , Nilda Rojas (****)

RESUMEN

La enfermedad de Castleman o hiperplasia angiofolicular se caracteriza por hiperplasia linfoide reactiva, crecimiento de tumores benignos del tejido linfático y una mayor predisposición a padecer linfomas. Descrita por Benjamín Castleman en 1956, de etiología desconocida, con probable relación con el herpes virus tipo 8, fallo en la inmunorregulación, expresión aumentada del gen codificador de interleukina-6. En pediatría es excepcional. Clínicamente se distinguen las formas multicéntrica y la localizada (70% de los casos), de buen pronóstico, localizada en mediastino, cuello, abdomen, menos frecuente en axila, pelvis y páncreas; la resección de la lesión es curativa. Histológicamente se clasifica en dos tipos: hialin vascular (la más frecuente), y variedad de células plasmáticas. Se revisó la literatura y se presentan dos casos clínicos. Caso n° 1: escolar de 6 años, quien desde los 18 meses de vida presentaba masa tumoral en axila izquierda de 0,5 cm. la cual fue resecada a los 4 años. A los 6 años recidivó hasta medir 7 x 4 cms, realizándose exéresis. Presentó además hipergammaglobulinemia, bajo nivel de células NK y del índice CD4/CD8. Caso n° 2: pre-escolar masculino de 4 años, con masa tumoral en axila derecha de 1 cm. de 6 meses de evolución. Se le realizó biopsia excisional. En ambos casos el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico reportó Enfermedad de Castleman de variedad hialin vascular. Los pediatras y cirujanos pediatras debemos maximizar la vigilancia de adenomegalias que puedan ser lesiones centinelas de afección inmunológica o neoplásica curables si son tratadas precozmente. *Arch Venez Pueric Pediatr 71 (2): 54 - 58*

Palabras clave: Enfermedad de Castleman, hiperplasia linfoide, tipo hialino-vascular, tumor benigno.

SUMMARY

Castleman's disease or angiofolicular hiperplasia is characterized by reactive lymphoid hiperplasia, benign tumors of lymphoid tissue and predisposition to develop lymphomas. Described by Benjamin Castleman in 1956, it is of unknown etiology, probably related to herpes virus type 8, immunoregulation failure, increased expression of 6-interleukin gene. Very rare in childhood, the disease has two different clinical types: a multicentric type, and a localized type (70% of the cases). The latter with good prognosis, located in mediastinum, neck, abdomen, and less frequently in axila, pelvis and pancreas. Treatment consists in the resection of the lesion. The histological types are the hyaline-vascular type (most frequent) and the plasma cells type. Literature was reviewed and two clinical cases are reported: Case n° 1: 6 year old child, who presents at 18 months of age with a 0.5 cm bulk in his left axila. The lesion was removed surgically at 4 years of age, with reappearance of a 7 x 4 lesion which was removed at 6 years of age. This child had also hipergammaglobulinemia, low levels of NK cells and of the CD4/CD8 index. Case n° 2: 4 year old child, who presented with a 1 cm mass in his right axila of 6 months of evolution. An excisional biopsy was performed. In both cases the the histological study reported Castleman's disease of hialin vascular variety. Pediatricians and pediatric surgeons must follow very closely the growth of lymphoid tissue that may represent immunological. or neoplastic lesions, potentially curable if diagnosed and treated early. *Arch Venez Pueric Pediatr 71 (2): 54 - 58*

Key words: Castleman's disease, lymphoid hiperplasia, hyaline-vascular type, benign tumor.

INTRODUCCION

La enfermedad de Castleman (EC) o hiperplasia angiofolicular es una entidad poco frecuente enmarcada dentro de los trastornos linfoproliferativos, caracterizada por una hiperplasia linfoide reactiva, dando a lugar a crecimiento de tumores benignos del tejido linfático y una mayor predisposición a padecer linfomas (1, 2).

Sinónimos: hamartoma linfoide; tumor gigante benigno linfomatoso o linforreticuloma folicular; hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos; angiomatosis linfoidea; hiperplasia gigante de los ganglios linfáticos; hiperplasia linfoide angiofolicular (1, 3).

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Benjamín Castleman en 1956, patólogo norteamericano, después de

analizar una serie de casos de tumoraciones en mediastino que se presentaban predominantemente en mujeres, tenían un comportamiento benigno y estaban constituidos por hiperplasias linfoides caracterizadas por un centro germinal y una marcada proliferación capilar (1, 2, 4).

Su etiología es desconocida pero se cree que corresponde a una estimulación antigénica crónica de probable etiología viral pudiendo existir alguna relación con el herpes virus tipo 8 (HHV8), ya que recientemente se han detectado mediante anticuerpos monoclonales antígenos latentes de este virus el cual está asociado a sarcoma de Kaposi. La etiología también pudiera corresponder a una alteración en la regulación de los factores de crecimiento que conduce a una proliferación anómala de células plasmáticas. Algunas hipótesis para su desarrollo incluyen: infecciones, autoinmunidad y fallo en la inmunorregulación. La interleukina-6, una citoquina con efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmune, la hematopoyesis y los reactantes de fase aguda, la cual se ha relacionado con la patogenia del mieloma múltiple en adultos podría estar involucrada en la fisiopatología de la EC. Se ha demostrado

(*) Médico pediatra, residente de oncología pediátrica
 (**) Médico pediatra, cirujano pediatra
 (***) Médico pediatra, cirujano pediatra, adjunto del servicio de cirugía pediátrica "Dr. Gabriel Suarez"
 (****) Médico pediatra, oncólogo pediatra, jefe de servicio de oncología pediátrica

expresión aumentada del gen codificador de la interleukina-6 en estos pacientes, con aumento de la secreción de dicha citoquina en los folículos linfoides, y mejoría de los síntomas sistémicos y de las alteraciones de laboratorio tras la administración de anticuerpos antinterleukina-6 o antirreceptor de la misma. (1, 4, 5).

Algunos autores refieren que se presenta en adultos jóvenes, especialmente en mujeres, otros refieren que no tiene preferencia por sexo ni edad. En pediatría es una entidad excepcional; en la literatura médica están descritos 86 casos de enfermedad de Castleman en niños con edades comprendidas entre los 2 meses y los 17 años, con discreto predominio en niñas, describiéndose la presentación con fallo de crecimiento, retraso en el desarrollo sexual y anemia microcítica hipocrómica resistente al tratamiento con hierro (4, 5).

Clínicamente se distinguen dos formas de enfermedad, la localizada y la multicéntrica, otros autores refieren una tercer modalidad: la mixta o transicional. (1, 2, 5-8)

La forma localizada, de buen pronóstico, representa la forma de presentación más frecuente. Se presenta en más del 70 % de los casos en forma de masa mediastínica y se puede encontrar en localización cervical y abdominal, los sitios menos comunes incluyen axila, pelvis y páncreas. Generalmente es asintomática en el momento del diagnóstico. En ocasiones aparecen signos de compresión de estructuras adyacentes. La resección de la lesión es curativa (1, 2, 5, 6).

Las formas multicéntricas, descritas principalmente en pacientes inmunodeprimidos, tienen un comportamiento más agresivo y se han relacionado con el linfoma no hodgkiniano. Afectan a adultos de edad más avanzada (edad media de 57 años) y son más frecuentes en los varones. Se presentan en forma de múltiples linfadenopatías y hepatoesplenomegalia asociadas a un cortejo sintomático inespecífico como fiebre, astenia y pérdida de peso. A veces se acompaña de anemia, fiebre, hipergamaglobulinemia, que desaparecen al remover la lesión. En las formas multicéntricas, las alteraciones de laboratorio más comúnmente halladas son: anemia, aumento de los reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia policlonal, citopenias autoinmunes, aumento de la interleukina-6, proteinuria y ocasionalmente insuficiencia renal. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con formas multicéntricas desarrollan enfermedades malignas como linfomas no hodgkinianos, sarcomas de Kaposi y otros carcinomas. Esta forma es excepcional en edad pediátrica, y de ella tan sólo se han descrito 11 casos. En las formas multicéntricas la resección quirúrgica no es suficiente. La evolución de las formas multicéntricas parece tener una mejor respuesta al tratamiento en el niño que en el adulto. La utilización de radioterapia, corticoides y quimioterapia específica han mejorado el pronóstico de esta variante de la enfermedad que aun presenta el 50 % de mortalidad en la población adulta. La enfermedad de Castleman debe ser considerada en el diagnóstico

diferencial de masas en el cuello.

Histológicamente la enfermedad de Castleman se clasifica en dos patrones distintos: la variedad hialinovascular y la variedad de células plasmáticas.

La forma hialinovascular es la más frecuente. Clínicamente se comporta como una linfadenopatía única, generalmente de localización mediastínica. Morfológicamente se caracteriza por hiperplasia folicular anómala con importante vascularización interfolicular. Cada folículo puede contener varios centros germinales; la mayoría de los folículos se encuentran rodeados de una densa red capilar que penetra hasta llegar al centro germinal. Algunos de los centros foliculares están rodeados por una estrecha capa de pequeños linfocitos que confieren una típica imagen "en bulbo de cebolla". Los centros germinales de esta entidad están constituidos mayoritariamente por células dendríticas, células endoteliales de la red capilar y pocas células B. Este patrón histológico del centro germinal en la variante hialinovascular no es específico de la enfermedad de Castleman, pues puede encontrarse en nódulos linfáticos de pacientes con SIDA y en asociación con linfadenopatías angioinmunoblásticas.

La variante histológica plasmocelular se relaciona en su mayoría con la forma diseminada o multicéntrica de la enfermedad. En la variedad plasmocelular la arquitectura del nódulo linfático está conservada y esta variante se caracteriza por la presencia de abundantes células plasmáticas en el espacio interfolicular.

El diagnóstico definitivo se basa en criterios clínicos e histológicos. Las pruebas de laboratorio, las técnicas de imagen, nos pueden ofrecer información y descartar otros procesos. Los hallazgos clínicos y de imagen en la enfermedad de Castleman son inespecíficos y requieren un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico. Para el diagnóstico de la enfermedad se requiere la resección completa del ganglio afectado. La biopsia por aspiración no es útil para el diagnóstico.

En las formas localizadas de la entidad la resección completa es curativa. La importante red capilar que rodea el folículo la convierte en una masa extremadamente vascularizada y con un riesgo muy elevado de hemorragia relacionado con el acto quirúrgico. Varios grupos han utilizado recientemente la angiografía y la embolización selectiva prequirúrgica como técnica para facilitar el tratamiento y minimizar las complicaciones de la intervención relacionadas con hemorragia masiva, disminuyendo así el riesgo de sangrado intra operatorio, por lo cual esta opción debe ser planteada en el abordaje quirúrgico. (6).

El tratamiento óptimo no se conoce. Se han visto curaciones a largo plazo tras la exéresis completa del tumor, aunque hay descritas recidivas a los 11 años del diagnóstico, a pesar de resección quirúrgica total. El riesgo de recurrencia se desconoce. Cuando el tumor no es accesible a la cirugía,

se ha utilizado radioterapia, resección quirúrgica parcial, corticoides o sólo observación, con el fin de evitar tratamientos muy agresivos (1)

En esta entidad se han ensayado corticoides a altas dosis en monoterapia o conjuntamente con agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, vincristina, clorambucilo, bleomicina, procarbazona, melfalan, doxorubicina, vindesina, vinblastina, carmustina), sin evidencia de eficacia de ninguno de ellos, y con respuestas clínicas muy variadas; poliquimioterapia (igual a la utilizada en linfomas), ácido retinoico, interferón alfa, anticuerpos monoclonales antiinterleukina-6 o anti-receptor de la misma, radioterapia y trasplante de médula ósea.

El seguimiento a largo plazo y la vigilancia periódica aún no están definidos para ninguna de las formas clínicas, aunque tal vez sea lo más prudente para detectar recurrencias de la enfermedad o el desarrollo de enfermedades malignas.

El pronóstico es malo en la forma diseminada, en la cual se ha descrito potencial de malignidad, sobre todo con el tipo plasmocítico, asociándose a linfoma de células B, sarcoma de Kaposi y otros, con casos rápidamente mortales y una mediana de supervivencia de 30 meses; siendo la principal causa de muerte las complicaciones infecciosas. De todos modos la enfermedad en la edad pediátrica parece tener un curso más favorable que en adultos.

PRESENTACION DE DOS CASOS CLINICOS.

CASO CLINICO N° 1

Pre-escolar masculino de 6 años de edad, natural y procedente de Valencia, quien inició enfermedad actual desde los 18 meses de vida, cuando presentó aumento de volumen en región axilar izquierda por lo cual acudió a facultativo que hace diagnóstico clínico de adenopatía axilar e indica tratamiento antibiótico empírico, logrando reducir de tamaño hasta su desaparición; presenta exacerbaciones durante episodios infecciosos catarrales, por lo cual a los 4 años es referido a cirujano pediatra quien realizó exéresis de adenomegalia axilar izquierda de 0,5 cm de diámetro aproximadamente. El estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico concluyó Enfermedad de Castleman. A los 6 años presentó recidiva de adenopatía axilar izquierda, requiriendo exéresis. El estudio anatomopatológico reportó masa tumoral bilobulada de 7 x 4 cm y otra de 3 x 2 cm compatibles con Enfermedad de Castleman.

Antecedentes familiares y personales: no contributorios.

Examen físico de ingreso:

En su primera hospitalización a los 4 años de edad: Adecuado desarrollo pondoestatural. Hallazgos positivos: amígdalas palatinas hipertróficas, defecto umbilical de 0,3 cm de diámetro; adenopatía axilar izquierda indolora y móvil de 0,5 cm de diámetro.

En su segunda hospitalización a los 6 años de edad: Adecuado desarrollo pondoestatural. Hallazgos positivos:

adenopatía axilar izquierda bilobulada de 7 cm en su diámetro mayor. Ingresó para exéresis de la lesión el 23-01-07. Hallazgos intraoperatorios: masa tumoral bilobulada de 7 x 4 cm. y otra de 3 x 2 cm. Evolución post-operatoria satisfactoria.

Exámenes paraclínicos: hematología completa, plaquetas, glicemia, urea, creatinina, PT, TPT dentro de límites normales. VIH y VDRL negativos. Citología nasal: 100% neutrófilos. Anticuerpos antinucleares negativos, gammaglobulinas: 1.437 mg/dl (VR: 463-1236), IgA: 53 mg/dl (VR: 56-343), IgM, IgE y complemento con valores normales. Factor reumatoideo negativo. Radiología de tórax normal. Contaje de linfocitos T (CD3), T (CD4), T(CD8), B (CD19) normales. Células NK bajas: 128 (VR:200-600), Índice CD4/CD8 bajo: 0,99 (VR: 1,0-1,6)

Estudio anatomopatológico de primera biopsia (26-01-07): Hallazgos histológicos compatibles con Enfermedad de Castleman (hiperplasia nodular linfática gigante, hamartoma modal linfático) tipo vascular hialino.

Estudio anatomopatológico de segunda biopsia (26-01-07): Hiperplasia ganglionar gigante con características de Enfermedad de Castleman tipo vascular hialino (hiperplasia ganglionar hamartomatosa).

Estudio inmunohistoquímico de primera biopsia (figura 1): Mediante la técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de Antígeno Leucocitario Común (CD45), CD20, CD45rb, CD58 y Proteína S-100. Se utilizaron controles positivos adecuados. Se observó inmunomarcaje con CD45, CD20, CD45rb en los linfocitos típicos. El CD58 inmunomarcó algunos macrófagos. La proteína S-100 mostró algunas células dendríticas. Diagnóstico: Ganglio axilar izquierdo (enfermedad de Castleman).

CASO CLINICO N° 2

Pre-escolar masculino de 4 años de edad, natural y procedente de Caracas, quien inició enfermedad actual desde los 6 meses de vida, cuando presentó aumento de volumen en región axilar derecha por lo cual acudió a facultativo que diagnosticó adenopatía axilar e indicó tratamiento antibiótico empírico, logrando reducción de tamaño. Se realizó biopsia excisional cuyo estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico concluyó Enfermedad de Castleman, por lo cual fue referido al Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti para su evaluación, control y seguimiento.

Antecedentes familiares y personales: no pertinentes.

Examen físico de ingreso a consulta:

Peso: Adecuado desarrollo pondoestatural, Examen físico satisfactorio. Cicatriz axilar derecha secuelear a biopsia.

Exámenes paraclínicos: hematología completa, plaquetas, glicemia, urea, creatinina, PT, TPT con valores normales. HIV y VDRL negativos. Radiología de tórax normal. TAC de cráneo, tórax, abdomen y pelvis sin alteraciones.

Gammagrama óseo sin alteraciones.

Estudio anatomopatológico (Diciembre 2007): Hallazgos histológicos compatibles con enfermedad de Castleman (hiperplasia nodular linfática gigante, hamartoma modal linfático) tipo vascular hialino.

DISCUSION

Se presentan estos dos casos clínicos, ya que la Enfermedad de Castleman o hiperplasia angiofolicular es una entidad poco frecuente en la infancia, y el diagnóstico definitivo se basa en criterios clínicos e histológicos (1,2).

En pediatría es una entidad excepcional, habiéndose reportado en la literatura médica 86 casos entre los 2 meses y 17 años de edad, con predominio del sexo femenino (4,8); Los dos casos clínicos descritos en esta monografía se encuentran en el rango de edad referido, siendo realizado el diagnóstico entre los 4 y 6 años de edad, pero difieren a los casos descritos en la literatura ya que ambos son de sexo masculino.

Los dos pacientes presentados, desarrollaron la lesión en la región axilar (unilateral). Uno de ellos presentó adenopatía axilar derecha, sin otros concomitantes. Las evaluaciones imagenológicas fueron normales y ha permanecido sin recidiva desde la exéresis de la lesión, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura: lesión localizada benigna, con resección quirúrgica curativa.

Aunque las alteraciones de laboratorio tales como anemia, aumento de los reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal, citopenias autoinmunes, entre otras (1, 4, 5), son más comunes, en las formas multicéntricas, resulta llamativo que en uno de los casos clínicos presentados: el niño de 6 años, quien desarrolló inicialmente adenopatía axilar izquierda única, se identificó: leve hipergammaglobulinemia, discreta disminución de la IgA y disminución de las células NK y del índice CD4/CD8. También llama la atención que en este mismo paciente pese a la resección primaria hubo recidiva de la lesión axilar izquierda, Este pudiese deberse a que no quedaron bordes libres en la primera exéresis ganglionar, pero también cabría pensar que esta recidiva aunada a las alteraciones de labora-

torio pudiera ser indicio sugerente de un desarrollo futuro de enfermedad maligna, tal como linfoma no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi u otros carcinomas, los cuales son excepcionales en niños. Por ello es necesario el control clínico, inmunológico, evaluación imagenológica de tórax y abdomen del paciente, ya que su seguimiento y control expresará en el tiempo la evolución y pronóstico del mismo.

En los casos presentados la histología correspondió a la variedad hialinovascular (hiperplasia ganglionar hamartomatosa, hiperplasia nodular linfática gigante, hamartoma modal linfático), la cual ha sido descrita como la forma más frecuente (1, 2, 5, 6, 7). El estudio mostró las características de benignidad, relacionadas con las lesiones localizadas.

Respecto al tratamiento en las formas localizadas: la exéresis quirúrgica de la adenopatía resulta ser curativa, cuando ésta es una resección completa, es decir con bordes libres de lesión, lo cual es caracterizado de esta manera con el estudio anatomopatológico (1, 2, 5, 6); tal es el resultado que se ha obtenido con el paciente presentado de 4 años quien ha permanecido sin recidiva de la lesión extirpada quirúrgicamente. El niño de 6 años, se ha mantenido estable sin recidiva después de la segunda resección quirúrgica y mantiene los controles pertinentes; ello debido a las alteraciones inmunológicas evidenciadas en el mismo.

En cuanto a la posible etiología de esta entidad nosológica, en los dos casos presentados no se logró precisar alguno de los posibles desencadenante propuestos hasta ahora (infección con herpes virus tipo 8, alteraciones en la regulación de los factores de crecimiento, fallas en la inmunoregulación (1, 4, 5).

En relación al pronóstico de la Enfermedad de Castleman, en cuanto a las lesiones localizadas, como el caso de los dos pacientes presentados en esta discusión, pese a que se maneja el concepto que la resección quirúrgica es curativa, y se han visto curaciones a largo plazo tras la exéresis completa del tumor, también es cierto que se han descrito recidivas a los 11 años del diagnóstico a pesar de la resección quirúrgica total; el riesgo real de recidiva es desconocido (1, 2, 5, 6).

En las consultas pediátricas es frecuente la evaluación de pacientes con hiperplasia ganglionar reactiva a procesos infec-

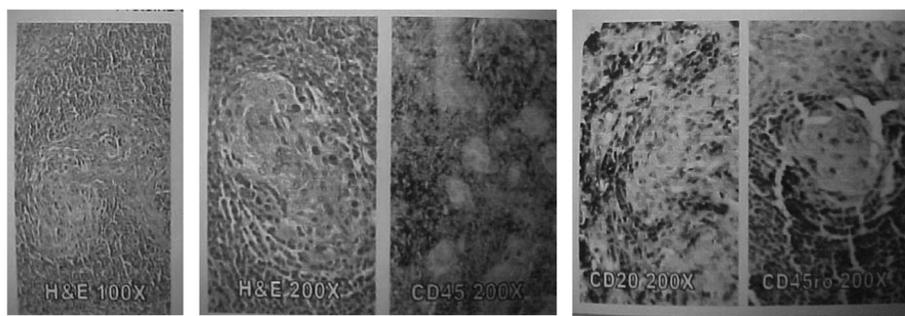


Figura 1.- Estudio Inmunohistoquímico. Con H&E a 100 X, 200 X, CD45, CD20 y CD45rb a 200X respectivamente, del caso # 01

ciosos que involucren las diferentes esferas de la economía vital. En algunos casos se evidencia el signo de “adenopatía” pasando inadvertida la etiología de la misma. Incluso en algunos niños llegan a ser subestimadas estas hiperplasias linfoides, que pudieran representar lesiones centinelas de afecciones inmunológicas o neoplásicas. Por lo tanto consideramos que los pediatras y cirujanos pediatras quienes nos ocupamos de la salud infantil debemos maximizar la importancia de las hiperplasias ganglionares, las cuales, aunque en su mayoría suelen ser reactivas a algún proceso infeccioso sin relevancia patológica, también podrían corresponder a la incipiente expresión de una entidad oncológica resecable y curable, o a una entidad maligna cuyo pronóstico puede ser mejor mientras más precoz sea su diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Fiedler E, Gourzong C, Goyenaga P, López J. Enfermedad de Castleman, reporte de 14 casos de 1990-2002 en el “Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia”, dos con presentación inusual y revisión de literatura. *Acta méd Costarric* 2005; 47(3): 1-9.
2. Prieto C, Ortega M, Fernández E, Gavillán J, Bermúdez F. Enfermedad de Castleman localizada: descripción de 1 caso y revisión de la literatura. *An. Med. Interna (Madrid)* 2003; 20(10): 1-5.
3. Enfermedad de Castleman. Obtenido el 15 de enero 2007 de página Web: <http://www.otorrinoweb.com/index.html>.
4. Sánchez J, Fabrega J, Irastorza C, Lucaya X, Torán N, Gross L, et al. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 68-71.
5. García C, Dufort G, Pacheco H, Gutierrez C, Peluffo L. Enfermedad de Castleman en una adolescente. *Arch. Pediatr. Urug.* 2001; 72(4): 1-7.
6. Téllez J, Avile F, Villalba C, Olivares T, Morales G. Enfermedad de Castleman, tratamiento quirúrgico, presentación de dos casos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997; 10(1): 46-49.
7. Viveros A, Sánchez M. Enfermedad de Castleman, reporte de un caso en adolescente. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46 (4): 193-196.
8. Hiperplasias. Obtenido el 15 de enero 2007 de página Web: <http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/Indice.html>.