

11218  
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

**P R E S E N T A:  
DR. DAVID ELEAZAR CORTES PADILLA**

**ASESOR: DR. ALFONSO CERVERA UBIERNA**



**MÉXICO, D.F.**

**2000**  
2



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

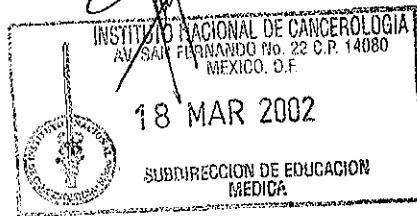
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A. Cervera*

---

DR. ALFONSO CERVERA UBIERNA  
ASESOR DE TESIS



## ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	17
Discusión	25
Conclusiones	28
Referencias	29

## RESUMEN

El propósito del estudio fue conocer las características clínicas, histológicas y de tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Castleman (EC).

Se identificaron 7 pacientes con diagnóstico histológico de EC en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1996 al año 2000. En todos los pacientes, el diagnóstico de EC se realizó en base a los resultados de la biopsia de ganglio linfático. Se dividió a la enfermedad en unicéntrica, si hubo únicamente un sitio involucrado, o multicéntrica, si se presentó linfadenopatía mas generalizada. Posteriormente se subdividió en las variantes histológicas hialino-vascular, de células plasmáticas, y mixta. Los datos clínicos, radiológicos y de laboratorio se analizaron de acuerdo al tratamiento, el cual consistió en cirugía, quimioterapia y quimioterapia más radioterapia.

Cuatro de los 7 pacientes analizados tuvieron enfermedad unicéntrica y 3 pacientes presentaron enfermedad multicéntrica. Todos los pacientes con enfermedad unicéntrica fueron de la variante hialino-vascular. En la enfermedad multicéntrica, 2 pacientes tuvieron la variante histológica Mixta y un paciente la variante de Células Plasmáticas. La mediana de seguimiento en nuestro estudio fue de 31 meses. Tres pacientes con enfermedad unicéntrica se

manejaron quirúrgicamente con resección completa y permanecen vivos sin evidencia de enfermedad. El otro paciente con enfermedad unicéntrica, localizada en el hilio pulmonar derecho se trató con quimioterapia y permanece sin enfermedad. Dos pacientes con EC multicéntrica se trataron con quimioterapia y 1 paciente recibió quimioterapia mas radioterapia a enfermedad residual. Un paciente con enfermedad multicéntrica fue seropositivo para VIH y falleció de enfermedad a los 3 meses de presentación. Otro paciente permaneció sin evidencia de enfermedad y 18 meses después se le diagnosticó enfermedad de Hodgkin, completando tratamiento con ABVD; un mes después falleció por deterioro neurológico de causa desconocida. El último paciente recayó 6 meses después de haber completado quimioterapia mas radioterapia y recibió otro esquema de quimioterapia; ahora permanece vivo sin evidencia de enfermedad después de 12 meses de seguimiento.

Concluimos que la cirugía fue el tratamiento de elección en enfermedad unicéntrica, aunque un paciente con enfermedad no resecable se trató con quimioterapia con excelente respuesta y pronóstico. Los pacientes con enfermedad multicéntrica tuvieron mal pronóstico cuando se asoció a otra patología.

## INTRODUCCIÓN:

La primera descripción de esta enfermedad fue por Benjamin Castleman y col. en 1954, en un paciente con una masa mediastinal con la apariencia de timoma (1). En 1956 Castleman incluyó 12 pacientes adicionales a una serie de seguimiento, y definió la presentación clínica e histológica clásica (2). Esta rara y pobremente entendida patología cae dentro de la categoría de "desórdenes linfoproliferativos atípicos"(3). Se ha reportado usando varios sinónimos que incluyen hamartoma linfonodal (4), linforreticuloma folicular (5), hiperplasia de ganglio linfático mediastinal angiofolicular (6), hamartoma linfoide angiomatoso (7) y linfoma gigante benigno (8).

En 1969 Flendrig y Schillings describieron 2 variantes de la enfermedad (9). La primera variante (tipo I) fue descrita en asociación con linfadenopatía, esplenomegalia, fiebre, anemia e hipergammaglobulinemia. El examen histológico de ésta variante reveló una arquitectura del ganglio linfático distinguible, con proliferación de vasos sanguíneos entre el tejido interfolicular. La variante tipo II se caracterizó por la presencia de campos densos de células plasmáticas maduras. También describieron una forma intermedia, con la presencia de infiltración por células plasmáticas esporádicas.

## VARIANTES HISTOLÓGICAS

En 1972, Keller *et al* (10) realizaron una revisión clínico-patológica de 81 casos con Enfermedad de Castleman y dividieron ésta patología en las variedades hialino-vascular (HV), de células plasmáticas (CP) y la variante mixta (VM). El subtipo hialino-vascular se caracteriza por múltiples centros germinales rodeados por capas de linfocitos pequeños, distribuidos de manera circunferencial, e interconectados por un estroma vascular prominente, con células plasmáticas ocasionales(10). El subtipo de células plasmáticas presenta capas continuas de infiltración densa por células plasmáticas, y el estroma interfolicular que rodea los centros germinales es menos vascular (10). La variante mixta presenta características tanto de la variante hialino-vascular como de células plasmáticas (9).

Se han descrito 2 entidades clínicas: la presentación unicéntrica, con enfermedad confinada a un solo ganglio linfático o región ganglionar y una presentación multicéntrica, que se caracteriza por linfadenopatía generalizada, síntomas sistémicos, visceromegalia y un curso clínico mas agresivo, con el potencial de transformación maligna (11-15).

## CLASIFICACIÓN



McCarty MJ *et al* han propuesto la siguiente clasificación para EC (14):

EC localizada o unicéntrica

Variante hialino-vascular

Variante de células plasmáticas

Variante mixta

EC generalizada o multicéntrica

Idiopática (sin neuropatía)

Asociada a síndrome de POEMS (con neuropatía)

Sin embargo la división no es absoluta ya que la linfadenopatía periférica y esplenomegalia se puede encontrar en enfermedad localizada.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la EC se desconoce, pero se han propuesto varias teorías como la inflamación crónica de bajo grado (10), un estado de inmunodeficiencia (16,17) y autoinmunidad (18); también se ha observado un aumento en la expresión de IL-6 (19-22). Recientemente el herpes virus humano asociado a Sarcoma de Kaposi (HVH-8) se ha implicado en la etiología de EC multicéntrica (23, 24).

## CUADRO CLÍNICO

## ENFERMEDAD DE CASTLEMAN LOCALIZADA/UNICÉNTRICA: VARIANTE HIALINO-VASCULAR

Es la variante morfológica mas común y representa el 76-91% de la EC localizada (25,26). La edad de presentación varía de los 5 a 75 años de edad (mediana de edad: 33 años) y no existe predilección por el sexo (25,26). El sitio anatómico de mayor involucro es el mediastino, comprendiendo el 52-70%, y comúnmente se detecta de manera incidental por radiografía de tórax de rutina (14). Ocasionalmente las lesiones pueden producir síntomas como tos o disnea, debido a compresión traqueobronquial, con dolor en tórax y hemoptisis (10,26). Menos del 10% de los pacientes presentan síntomas sistémicos con anemia, elevación en la velocidad de eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia (10,26). El estudio radiológico muestra una masa bien definida que semeja al timoma, excepto por que la adenopatía en EC puede localizarse fuera del mediastino y contener calcificación central (26).

## ENFERMEDAD DE CASTLEMAN LOCALIZADA/UNICÉNTRICA: VARIANTE DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Esta variante es poco común, representando el 10-24% de los pacientes con enfermedad localizada (10,25,26). La edad de presentación es muy similar a la

variante HV, variando entre los 8 a 62 años (mediana de 22 años) y tampoco existe predilección por el sexo (26). Las lesiones se encuentran en el abdomen en 56%, en el mediastino anterior el 38% y en ganglios linfáticos periféricos en 6% (26). Los síntomas sistémicos como fiebre, disminución de peso, sudores nocturnos y fatiga están comúnmente presentes (10,26). Se presenta anemia en 90% de los pacientes, que se acompaña de disminución en el hierro sérico y en su capacidad de fijación (27,28). La anemia puede estar relacionada con la presencia de anticuerpos antieritropoyetina (28,29). Todos los pacientes tienen elevación en la velocidad de sedimentación globular, hipergammaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia (27,28).

#### GENERALIZADO/MULTICÉNTRICO: SIN NEUROPATÍA

Se presenta en pacientes de mayor edad, variando de 40 a 70 años (mediana de edad: 57 años) (26,36,37). Los hombres están afectados 2.5 veces mas que las mujeres (36). La presentación puede consistir en malestar vago, anorexia y fatiga sin adenopatías detectables al examen físico. Hay tendencia a afectar mas los ganglios linfáticos periféricos y el mediastino está involucrado ocasionalmente al momento de la presentación (37). La presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia ocurre en 90% de los pacientes, aunque se ha reportado frecuentemente derrame pleural y pericárdico, ascitis y anasarca

(11,27,37). Se puede presentar alteraciones en el sistema nervioso central en 40% de los pacientes, que varían de disartria y afasia a convulsiones (36,37). Los hallazgos de laboratorio generalmente incluyen anemia con elevación de la velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, trombocitosis, leucocitosis y leucopenia (26,36-38). También se encuentra hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal (26,37). Las manifestaciones clínicas son diversas.

#### GENERALIZADO/MULTICÉNTRICO: ASOCIADO CON NEUROPATÍA (ASOCIADO A SÍNDROME DE POEMS)

La edad de inicio varía de 12-80 años, pero la mayor parte de los casos están agrupados en la cuarta a sexta década de la vida (14,36). En la mayoría de las series predomina el sexo masculino en una proporción de 2:1 (14). La polineuropatía se ha reportado en todos los pacientes con el síndrome de POEMS y tiende a ser sensitiva, distal y simétrica (14). Eventualmente los pacientes desarrollan deterioro motor severo (14). El nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se encuentra elevado en la mayoría de pacientes, mientras que el número de células se encuentra elevado en menos del 10% (14,39). La presencia de organomegalia incluye linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia en 78, 64 y 38% respectivamente (39). Las alteraciones endocrinas se presentan comúnmente en estos pacientes e incluyen:

ginecomastia, impotencia, amenorrea, intolerancia a la glucosa, hipotiroidismo primario e insuficiencia adrenal (39). Aproximadamente el 60-75% de los pacientes presentarán proteína monoclonal en la electroforesis sérica, siendo mas común IgG que IgA (39). Los cambios en la piel ocurren en la mayoría de pacientes y consisten en hipertrichosis, hirsutismo, hiperpigmentación y hemangiomas.

## **TRATAMIENTO**

### **LOCALIZADO/UNICÉNTRICO**

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, la cual es curativa en la mayoría de los casos (2,10,31). Si las lesiones están localizadas pero irresecables, la radioterapia es la elección a dosis de 2,700 a 4,000 cGy y se ha reportado regresiones completas, con o sin esteroides de manera adyuvante (33-35).

En los pacientes con variedad de células plasmáticas, los síntomas sistémicos y las anormalidades de laboratorio usualmente resuelven dentro de los 30-60 días después de la resección quirúrgica completa. Esto respalda la hipótesis que la secreción de factores circulantes por el tumor puede ser responsable de estos hallazgos (10,26).

## MULTICÉNTRICO/GENERALIZADO: SIN NEUROPATÍA

Es necesario el tratamiento sistémico para estos pacientes. Los agentes de quimioterapia solos o múltiples: CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), esteroides y radioterapia, se han usado con variados resultados (11,34,36,37,39).

A pesar de la naturaleza no maligna de esta enfermedad, la mediana de supervivencia es solo de 27 meses. La causa de muerte está usualmente en relación directa a la enfermedad de base o complicaciones infecciosas (26,36,37).

## MULTICÉNTRICO/GENERALIZADO: CON NEUROPATÍA

La radioterapia o cirugía de las lesiones óseas o plasmacitomas se ha utilizado junto con quimioterapia sistémica, usando esteroides y agentes alquilantes. Se ha visto mejoría transitoria en los síntomas sistémicos, pero la mediana de supervivencia varía de 24 a 33 meses (14). La plasmaféresis se ha usado efectivamente en el tratamiento de la neuropatía en raras ocasiones (14). El interferón recombinante humano se ha utilizado en un paciente que falló al tratamiento con esteroides y radioterapia (14). La causa primaria de muerte es

infección debido a la enfermedad de base y la inmunosupresión secundaria al tratamiento, aunque se ha notado insuficiencia cardiaca de origen no determinado en un significativo porcentaje de casos (14).

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Cancerología desconocemos las características clínicas, histológicas y de tratamiento para la Enfermedad de Castleman; por ello se consideró importante el presente estudio.



## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con Enfermedad de Castleman de presentación unicéntrica tienen mejor pronóstico que los pacientes con enfermedad multicéntrica, independientemente del tratamiento utilizado.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer las características clínicas, histológicas y tratamiento de la enfermedad de Castleman en el Instituto Nacional de Cancerología

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer la presentación clínica de enfermedad de Castleman tanto en enfermedad unicéntrica como multicéntrica.
2. Identificar las presentaciones histológicas mas frecuentes de enfermedad de Castleman en nuestros pacientes.
3. Conocer el tratamiento mas utilizado en enfermedad de Castleman, tanto en la presentación unicéntrica como multicéntrica.
4. Conocer el pronóstico en los pacientes con enfermedad de Castleman con presentación unicéntrica y multicéntrica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **PACIENTES**

Se revisó el expediente clínico de los 7 pacientes con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Castleman en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 1996 y diciembre del 2000. El diagnóstico histológico de enfermedad de Castleman se realizó de la biopsia de ganglio linfático. Para determinar la extensión de la enfermedad se realizó tomografía axial computarizada del cuello, tórax, abdomen y pelvis; biometría hemática y análisis de química sanguínea. En los pacientes con enfermedad multicéntrica se incluyó la biopsia y aspirado de médula ósea.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

A los pacientes se les dividió en 2 grupos en base a criterios clínicos. El grupo unicéntrico consistió en aquellos pacientes que tuvieron el hallazgo histológico de enfermedad de Castleman en una sola región anatómica, sin evidencia clínica o radiológica en otro lugar. Se definió la enfermedad multicéntrica por la evidencia histológica de enfermedad de Castleman en al menos una región linfática, y evidencia clínica o radiológica de involucro adicional(41).

## **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS**

Según el subtipo histológico, se dividió a los pacientes en: hialino-vascular, de células plasmáticas y variante mixta. El diagnóstico de los subtipos hialino-vascular y de células plasmáticas se basó en los criterios descritos por Keller et al (10). El diagnóstico de variante mixta se realizó según los criterios de Flendrig et al (9).

## **CURSO CLÍNICO**

Se tomaron los datos clínicos, patológicos, radiológicos y laboratoriales relevantes, para evaluar la respuesta al tratamiento, y como objetivos los síntomas, supervivencia y estado actual de los pacientes ( 36,40,41).

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento consistió en cirugía, quimioterapia y la combinación de quimioterapia mas radioterapia.

## RESULTADOS

### PACIENTES:

De enero de 1996 a diciembre del 2,000, se trataron 7 pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico histológico de Enfermedad de Castleman. Cinco pacientes (71%) fueron mujeres y hubo 2 hombres (29%). La mediana de edad fue de 33 años (rango de 21-47 años). Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 31 meses. Cuatro pacientes (57%) se presentaron con enfermedad unicéntrica y 3 (43%) con enfermedad multicéntrica.

### ENFERMEDAD UNICÉNTRICA

Las características clínicas, histopatológicas y los resultados de los pacientes están resumidos en las tablas número 1 y 3. La mediana de seguimiento fue 41.5 meses (rango de 27-61 meses). Cuatro pacientes reunieron criterios para Enfermedad de Castleman unicéntrica. La mediana de edad para este grupo fue 38.5 años (rango de 21-47 años). Los pacientes que presentaron enfermedad multicéntrica fueron de mayor edad que los pacientes con enfermedad multicéntrica (mediana de edad de 30 años) (ver tabla 3). Tres pacientes (75%) fueron mujeres y 1 paciente (25%) fue

hombre. Todos los pacientes presentaron la variante hialino-vascular. El mediastino y los ganglios linfáticos del hilio pulmonar fueron los sitios mas afectados (50%), seguido del area infraclavicular (25%) y el retroperitoneo (25%). Ningún paciente presentó síntomas constitucionales ni alteraciones de laboratorio.

Tres pacientes (75%) se trataron quirúrgicamente con resección completa y actualmente están vivos sin evidencia de enfermedad. Un paciente se manejó con 7 ciclos de quimioterapia (Metotrexate 20 mg VO, Vincristina 2 mg IV, Prednisona 100 mg VO por 5 días, cada 3 semanas) debido a irreseabilidad (hilio pulmonar derecho) y actualmente permanece viva sin enfermedad.

### ENFERMEDAD MULTICÉNTRICA

Las características clínicas, histopatológicas y resultados de los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica están resumidos en las tablas 2 y 3. Tres pacientes reunieron criterios de enfermedad multicéntrica, con una mediana de seguimiento de 31 meses (rango de 3-34 meses). La mediana de edad fue de 30 años (rango de 25-33 años). Dos pacientes fueron mujeres y un paciente fue hombre. El sitio involucrado de enfermedad fue predominantemente abdomen con organomegalia y el tórax. Ningún paciente

Tabla # 1

Características de la enfermedad, tratamiento y estado actual de los pacientes con enfermedad de Castleman unicéntrica

Paciente	Edad / Sexo (años)	Sitio de enfermedad	Variedad histológica	Síntomas constitucionales	Anormalidades laboratoriales	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Estado actual	Enfermedad acompañante
2	38 / M	Retroperitoneo	HV	Ninguno	Ninguno	Resección	61	V-SEE	-
3	21 / F	Mediastino	HV	Ninguno	Ninguno	Resección	52	V-SEE	-
5	39 / F	Infraclavicular	HV	Ninguno	Ninguno	Resección	31	V-SEE	-
7	47 / F	Hilio pulmonar derecho	HV	Ninguno	Ninguno	MOP	27	V-SEE	-
HV= Hialino-vascular,		MOP=Metotrexato, Vincristina, Prednisona			V-SEE = vivo sin evidencia de enfermedad				

tuvo enfermedad extralinfática. Dos (67%) pacientes presentaron síntomas constitucionales y un paciente presentó únicamente efecto de masa. Dos de los pacientes (67%) presentaron la variante mixta y 1 paciente (33%) tuvo la variante de células plasmáticas. Todos los pacientes tuvieron anemia microcítica e hipocrómica y 2 pacientes (67%) presentaron niveles séricos bajos de albumina.

La paciente número 1 se manejó con 6 ciclos de quimioterapia (Mecloretamina 6 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1 y 8, Etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> VO durante 14 días, Procarbazona 100 mg/m<sup>2</sup> durante 14 días y Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> durante 14 días; los ciclos se repitieron cada 28 días) con respuesta completa. Dieciocho meses después del último ciclo de quimioterapia la paciente presentó adenomegalias supraclaviculares y la biopsia reportó enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular; se manejó con 6 ciclos de ABVD a dosis estándar. Los estudios de seguimiento en el último ciclo de quimioterapia reportaron remisión completa, sin embargo 2 meses después falleció de encefalopatía de causa desconocida.

El paciente número 4 era seropositivo para HIV desde 4 años antes, sin recibir terapia antiretroviral. Se manejó inicialmente con un ciclo de Metotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> VO y Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> por 5 días, pero se suspendió debido a toxicidad hematológica. Posteriormente recibió 2 ciclos



Tabla # 2

Características de la enfermedad, tratamiento y estado actual de los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica

Paciente	Edad / Sexo (años)	Sitio de enfermedad	Variedad histológica	Síntomas constitucionales	Anormalidades laboratorio	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Estado actual	Enfermedad acompañante
1	30 / F	Cuello, mediastino y pulmón	CP	F, DP, D	Anemia, AD	MEPP	34	F-CD	EH
4	33 / M	Axila, inguinal, esplenomegalia	VM	Ninguno	Anemia, AD	MP CHOP	3	F-CE	SIDA+SK
6	25 / F	Cuello, derrame pleu- ral, hepatoesplenome- Galia	MV	D, F, DP	Anemia	CHOP+RT DEP (por recaída)	31	Recayó V-SEE	-

CP= células plasmáticas, VM= variante mixta, F= fiebre, DP= disminución de peso, D= debilidad, AD= albumina disminuida, D= disnea, MEPP= Metotrexate, Etoposido, Procarbazona, prednisona, MP= Metotrexate, prednisona, CHOP= Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona, RT= radioterapia, DEP= Dexametazona, Etoposido, Platino, F-CD= fallecido de causa desconocida, F-CE= fallecido con enfermedad, V-SEE= vivo sin evidencia de enfermedad, SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SK= sarcoma de Kaposi, EH= enfermedad de Hodgkin

Table 3

Comparación de las características entre enfermedad unicéntrica y multicéntrica

<b>Factor</b>	<b>Unicéntrico</b>	<b>Multicéntrico</b>
Número	4	3
Rango de edad (años)	21 – 47	25 – 33
Mediana de edad	38.5	30
Manifestaciones clínicas	Compresión	Síntomas sistémicos y compresión
Histopatología	HV	CP, VM
Distribución	Tórax, abdomen	Tórax, abdomen
Organomegalia	Ninguna	2 pacientes
Curso clínico	Benigno	Progresivo
Tratamiento	Resección quirúrgica , quimioterapia	Quimioterapia, quimioterapia + RT
Pronóstico	Bueno	Malo
HV= hialino vascular, CP= células plasmáticas, VM= variante mixta, RT=radioterapia		

de CHOP a dosis estándar sin respuesta clínica. El paciente solicitó el alta hospitalaria y falleció en su casa, 3 meses después del diagnóstico.

La paciente número 6 se trató con 6 ciclos de CHOP mas radioterapia (4,000 cGy) a cuello por enfermedad residual y recayó 6 meses después. Recibió 4 ciclos de otro esquema de quimioterapia ( Platino 100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, Etopósido 300 mg/m<sup>2</sup> en los días 2 y 3, y Dexametasona 40 mg IV en los días 1-4; ciclos que se repitieron cada 21 días) y ahora permanece viva sin evidencia de enfermedad, a 12 meses después del último ciclo de quimioterapia.

## DISCUSIÓN

Nosotros pensamos que es difícil sacar conclusiones en relación al tratamiento óptimo, a causa del reducido número de pacientes en nuestro estudio. Debido a que es una rara enfermedad, no hay estudios aleatorizados y prospectivos que nos ayuden a determinar cual el mejor tratamiento. La experiencia con esta patología procede de estudios retrospectivos y reportes de casos.

## ENFERMEDAD UNICÉNTRICA

Nuestros pacientes con enfermedad unicéntrica fueron de mayor edad (mediana de edad de 38.5 años ) que los pacientes de enfermedad multicéntrica, lo cual no coincide con otras series (41,43,44). En estos se propone que si el paciente se deja sin tratamiento, la enfermedad unicéntrica podría progresar a enfermedad multicéntrica (44), sin embargo nosotros no podríamos corroborar lo anterior. En la enfermedad unicéntrica todos los pacientes tuvieron la variante hialino-vascular y coincide con otras series (41,43,44). Además, los pacientes con enfermedad unicéntrica no presentaron síntomas sistémicos, que son una manifestación muy rara en los pacientes con la variante hialino-vascular (41,43), sin embargo Chronowski *et al* reportaron síntomas constitucionales en 42% de los pacientes con enfermedad unicéntrica

(44). En nuestro estudio prevalecieron los sitios de mediastino e hilio (50%), coincidiendo con otros estudios (10, 26, 44), pero en el estudio de Bowne *et al* prevaleció la presentación abdominal (41). Ninguno de nuestros pacientes mostró alteraciones en el laboratorio, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura de la variante hialino-vascular con enfermedad unicéntrica, donde los pacientes presentan tales alteraciones en menos del 10% de los casos (10,26).

La cirugía se considera el tratamiento estándar para la enfermedad de Castleman unicéntrica, con tasas de curación que se aproximan al 100% (14,25,26,30,32,33,41,43). Tres de nuestros pacientes se manejaron con resección quirúrgica y actualmente están vivos sin evidencia de enfermedad, con una mediana de seguimiento de 52 meses (rango de 31-61 meses), sin embargo la vigilancia continúa es crítica porque se ha documentado recurrencias después de 10 años de una resección quirúrgica incompleta (45). A pesar que no hay en la literatura médica revisada ningún caso reportado, uno de nuestros pacientes se manejó con quimioterapia (ver tabla 1), debido a la irresecabilidad de la masa y actualmente está vivo y clínicamente libre de enfermedad después de un seguimiento de 27 meses. Después de una mediana de seguimimientto de 41.5 meses (rango de 27-61 meses ), todos nuestros pacientes permanecen vivos y sin evidencia de enfermedad.

## ENFERMEDAD MULTICÉNTRICA

Hubo predominio en el sitio abdominal con organomegalia (67% de los pacientes) y está de acuerdo con lo reportado con Bowne *et al* (41), quien encontró organomegalia en 67%, sin embargo Chronowski *et al* (44) en su estudio no encontró preponderancia por ningún sitio anatómico. La mediana de edad fue de 30 años y no coincide con otros, donde la mediana de es de 57 años (26,38). Los síntomas sistémicos son frecuentes en la enfermedad multicéntrica (26,38,44) y nosotros los encontramos en 67%. Todos los pacientes presentaron anemia, coincidiendo con lo reportado por otros (26,38,44). No existe acuerdo en otros autores en relación al manejo de la enfermedad multicéntrica, y se han utilizado varios esquemas de tratamiento con resultados variados ( 37,38,41,45). Nuestros pacientes fueron tratados diferentes esquemas de quimioterapia y quimioterapia mas radioterapia a enfermedad residual. Dos pacientes fallecieron. En ambos la enfermedad estaba asociada a otra patología, lo cual les coanfirió mal pronóstico, ya que el paciente con SIDA no respondió a la quimioterapia y el paciente # 6 (ver tabla 2) posteriormente presentó enfermedad de Hodgkin y falleció 2 meses después del último ciclo de quimioterapia sin evidencia clínica de enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes con enfermedad unicéntrica, manejados quirúrgicamente con resección completa, presentaron excelentes tasas de remisión y actualmente permanecen vivos sin evidencia de enfermedad.
2. Un paciente con enfermedad unicéntrica recibió quimioterapia con buena respuesta.
3. No hay un esquema estándar de tratamiento para la enfermedad de Castleman multicéntrica.
4. los pacientes tuvieron mal pronóstico cuando se asoció con otra patología.

## REFERENCIAS

1. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 40011. *N Engl J Med* 1954; 250:26-30.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal Lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-30.
3. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, editor. *Neoplastic Hemopathology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992. p. 459-95.
4. Abell MR. Lymphnodal hamartoma versus thymic choristoma of pulmonary hilum. *Arch Pathol* 1957; 64: 584-88.
5. Zettergren L. Probably neoplastic proliferation of lymphoid tissue (follicular lympho-reticuloma). *Acta Pathol microbiol Scand* 1961; 51: 113-26.
6. Harrison EG, Bernatz PE. Angiofollicular mediastinal lymph node hiperplasia resembling thymoma. *Arch Pathol* 1963; 75: 284-92.
7. Tung KSK, McCormack LJ. Angiomatous lymphoid hamartoma. *Cancer* 1967; 20: 525-36.



8. Flendrig JA. Het benigne reuzenlymfoom (the benign giant lymphoma). Proefschrift, Katholieke Universiteit te Nijmegen, N.V. Drukkerij "Helmond", The Netherlands, 1969.
9. Flendrig JA. Benign giant lymphoma: Clinicopathologic correlation study. In: Clarck RL, Cumley RW, editors. *The year book of Cancer, 1970*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1970. p. 296-99.
10. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and Plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-83.
11. Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 423-26.
12. Gaba A, Stein R, Sweet D, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
13. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia: a report of seven cases. *Cancer* 1985; 56: 2446-51.
14. McCarty MJ, Vukejla SL, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 291-310.
15. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castleman's Disease. *Sem Oncol* 1993; 20: 636-47.

16. Francis ND, Hollowood K, Gabriel R. Angiofollicular lymph node hyperplasia [letter]. *J Clin Pathol* 1988; 41: 353-54.
17. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-1987. *N Engl J Med* 1987; 316: 606-18.
18. Isaacson PG. Castleman's Disease. *Histopathology* 1989; 14: 429-32.
19. Yabuhara A, Yanagisawa M, Matura T, et al. Giant Lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63: 260-65.
20. Yoshizaky K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 ( IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-67.
21. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 592-99.
22. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Debergne O, et al. Interleukin-6 in Castleman's disease. *Blood* 1991; 78: 2923-30.
23. Katano H, Sata T. An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 1999; 38: 279-82.

24. Hayashi M, Aoshiba K, Shimada M, Izawa Y, Yasai S, Nagai A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in the lung in multicentric Castleman's disease. *Inter Med* 1999; 38: 279-82.
25. Menke D, Camoriano J, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992; 5: 525-30.
26. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Sem Diagn Pathol* 1988; 5: 346-64.
27. Moir DH, Choy T, Dalton WR. Giant lymph node hyperplasia: persistence of symptoms for 15 years. *Cancer* 1982; 49: 748-750.
28. Steinburg JJ, Huang PL, Ljubich P, et al. Case report: anti-erythropoietin antibodies in hyperviscosity syndrome associated with giant lymph node hyperplasia (GLNH: Castleman's disease ). *Br J Haematol* 1990; 74: 543-544.
29. Burgert OE Jr, Gilchrist GS, Fairbanks VF. Intra-abdominal, angiofollicular lymph node hyperplasia (plasma-cell variant) with an antierythropoietin factor. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 542-546.
30. Shahidi H, Myers J, Kvale P. Subject review: Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 969-77.

31. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985; 156: 202-05.
32. Seco JL, Velasco F, Manuel JS, Serrano SR. Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 1992; 112: 850-55.
33. Levan T, Clifford S, Staren E. Castleman's tumor masquerading as a pancreatic neoplasm. *Surgery* 1989; 106: 884-87.
34. Humphreys SR, Holley KE, Smith LH, McIlrath DC. Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia (lymphoid hamartoma) with nephrotic syndrome. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 317-21.
35. Shroff VJ, Gilchrist BF, DeLuca FG, McCombs HL, et al. Castleman's disease presenting as a pediatric surgical problem. *J Pediatric Surg* 1995; 30: 745-47.
36. Weisenburger DD, De Gowin RL, Gibson D, et al. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after chemotherapy. *Cancer* 1979; 44: 457-62.
37. Sethi T, Joshik, Sharma SD, et al. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990; 44:648-50.
38. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's

disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients.

*J Clin Oncol* 1985; 3: 1202-16.

39. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 311-22.

40. Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in adolescent female. *Cancer* 1991; 68: 1365-72.

41. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, et al. The Management of unicentric and multicentric Castleman's disease. *Cancer* 1999; 85: 706-17.

42. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM, Rosai J. A systematic lymphoproliferative disorders with morphologic features of Castleman's disease: pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 211-31.

43. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning JT, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657-62.

44. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman's disease and role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92: 670-6.
45. Ushio T, Yoshimura K, Kojima AA, Tai H, Hanzawa T. A case of Castleman's disease that recurred nine years after initial surgical removal. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32: 439-46.