



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

TESIS DE POSTGRADO

**ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: CARACTERISTICAS CLINICO-
PATOLOGICAS Y EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JESUS MANUEL NARANJO CINTORA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

México, D.F. Agosto-2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACION

DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MEDICOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo su apoyo incondicional a lo largo de la vida

Al Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, por forjarme como medico

A la vida, por darme el privilegio de ser medico

INDICE

1.-ANTECEDENTES.....	1
2.-MARCO TEORICO.....	3
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4.-JUSTIFICACION.....	16
5.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	17
6.-METODOLOGIA.....	18
7.-RESULTADOS.....	20
8.-DISCUSION.....	26
9.-CONCLUSIONES.....	31
10.-ANEXOS.....	33
11.-BIBLIOGRAFIA.....	44

ANTECEDENTES

Desde sus primeras descripciones en países europeos alrededor de 1950, la Enfermedad de Castleman (EC), ha sido considerada una entidad clínica rara, poco comprendida y con ello, infradiagnosticada frecuentemente.

Desde su identificación en 1954 por Benjamin Castleman, poco se ha avanzado en cuanto a caracterización, identificación de factores de riesgo, curso clínico, historia natural de la enfermedad y definición de un estándar de tratamiento.

Castleman emitió el reporte de 13 casos de EC con presentación monocéntrica y variante histológica hialinovascular a nivel torácico en 1956, describiendo los hallazgos histopatológicos clásicos de ganglios linfáticos hipervasculares con halinización de los vasos, con disposición concéntrica que recuerda a los corpúsculos de Hassall en el timo, siendo esto la primicia para la identificación histológica hasta la actualidad.

Inicialmente conocida como *linforeticuloma folicular*, *hiperplasia ganglionar angiofolicular*, *hiperplasia ganglionar de células gigantes*, *linfoma gigante benigno* y *hamartoma linfoide*, hoy en día, sabemos que todas estas denominaciones hacen alusión a una misma enfermedad.

Aun incluida en la categoría de “trastornos linfoproliferativos atípicos”, no existe rubro en el Código Internacional de Enfermedades (CIE-10) para la nomenclatura de este padecimiento.

Existen pocas publicaciones acerca de esta enfermedad, la mayoría provenientes de reportes de casos, teniendo como preludeo, la primera descripción de esta entidad por parte del Dr. Benjamin Castleman, basado en la serie de 13 casos documentados de linfadenopatías mediastinales solitarias benignas en el *Massachusetts General Hospital*.

La mayoría de estos pacientes identificados, tenían linfadenopatías mediastinales asintomáticas, histológicamente con hallazgo de hiperplasia folicular y hialinización vascular.

Durante la década de 1960, una nueva variante de la EC fue descrita, carente de hialinización, con una disposición concéntrica de capas de células plasmáticas rodeando los centros germinales y la región interfolicular. Esta variante se asociaba a manifestaciones sistémicas dándose a conocer como EC variante de células plasmáticas.

Recientemente, un tercer subtipo de la EC se ha identificado, como variante plasmablástica multicéntrica, la cual es multifocal, de comportamiento agresivo e inicialmente descrita en asociación al síndrome de POEMS o enfermedad de Crow-Fukase.

Existen reportes de casos aislados en la literatura anglosajona, con casos reportados en Colombia y España. En México solo existe una población de cohorte de 11 pacientes reportados por el grupo de Sobrevilla-Calvo y colaboradores en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 1996 a 2003.

No existen estudios adicionales en México sobre experiencia clínica en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

En cuanto a reportes de otros países acerca de la evolución y respuesta a tratamientos instaurados basados en experiencia únicamente, los resultados son sumamente heterogéneos y controversiales.

Dada la rareza y poco conocimiento de esta entidad, falta por definir que tratamiento es el que mejor respuesta ofrece, sobre todo en la forma multicéntrica, siendo uno de los objetivos de esta investigación, revisar la experiencia clínica en el INCMNSZ con los esquemas de manejo instaurados y así, definir un potencial estándar de tratamiento basado en la experiencia obtenida a lo largo de los años con pacientes mexicanos diagnosticados y tratados en el instituto.

MARCO TEORICO

Introducción

La Enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo no clonal, y una de las causas a considerar en el contexto de linfadenopatía de origen no neoplásico. Inicialmente descrita en 1954 por Benjamin Castleman. Algunos sinónimos de esta enfermedad son *hiperplasia angiofolicular linfoide*, *linfoma gigante benigno*, *hiperplasia ganglionar de células gigantes* y *hamartoma linfoide*.

La EC es un trastorno heterogéneo. Clínicamente puede adoptar una presentación monocéntrica (localizada) o multicéntrica (diseminada); Histopatológicamente se clasifica como *hialinovascular*, *de células plasmáticas* o *de celularidad mixta*. La variante hialinovascular es encontrada predominantemente en la presentación monocéntrica, y la variante de células plasmáticas en la mayoría de los casos con la presentación multicéntrica.

La infrecuencia de la EC ha sido una limitante para la realización de estudios comprensivos acerca de esta entidad, por dicha razón, la enfermedad no termina de ser entendida en su totalidad. En años recientes, el interés en esta enfermedad ha incrementado debido a su asociación con la infección por VIH. En este protocolo de tesis, y posterior a la revisión de la literatura publicada, revisaremos el conocimiento actual de la EC y su patogénesis, además, comparando los tratamientos utilizados en las últimas 3 décadas y los utilizados actualmente, valorando de manera secundaria, el pronóstico y respuesta clínica en base a dichos esquemas terapéuticos.

Etiopatogenia

La etiología y patogénesis de la EC es probablemente diversa y multifactorial. El VHS-8 (*Herpesvirus asociado al Sarcoma de Kaposi*) está presente en la mayoría de los casos de EC que ocurren en pacientes infectados por el VIH, así como también en algunos casos de EC en pacientes seronegativos para VIH. Más aun, algunos estudios han encontrado correlación entre la cantidad de DNA viral del VHS-8 en tejido afectados por la EC y la intensidad de manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad. Por lo antes mencionado, se especula que el VHS-8 juega un rol en la etiología de al menos algunos casos de EC, sin embargo, no existen conclusiones definitivas, por lo tanto, la probabilidad de que el VHS-8 pueda ser solo “un espectador” o bien, que esto se trate de un epifenómeno, sigue aun sin descartarse o comprobarse. De manera alterna, la infección por VIH por si misma puede predisponer al desarrollo de EC.

Los mediadores inflamatorios han cobrado importancia en la patogenia de la EC. De ellos, la IL-6 ha demostrado ser especialmente relevante ya que puede actuar como un potente estímulo para la proliferación de células B, además de ser abundantemente expresada en los tejidos afectados por EC. De manera más reciente, estudios experimentales han revelado que la producción excesiva de IL-6 puede provocar muchas de las manifestaciones clínicas de la EC.

Múltiples estudios han demostrado que existe producción de IL-6 mediada o sintetizada por el VHS-8, lo cual también puede contribuir al desarrollo de la EC, dado que puede inducir la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *por sus siglas en ingles*) y con ello angiogénesis, además de estimular la proliferación de células B. Otros posibles mediadores en el desarrollo de la EC son el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *por sus siglas en ingles*) y el Interferón-alfa. (4)

Patología

La EC, independientemente de la variante histológica, se caracteriza por cambios estructurales en la arquitectura de los ganglios linfáticos que generalmente afecta a todos los compartimentos.

En la variante hialinovascular, los folículos ganglionares tienden a mostrar centros germinales atróficos o en regresión, con pequeños vasos perforantes hialinizados y células dendríticas foliculares, los cuales pueden encontrarse aislados o con múltiples conexiones. Estos centros están rodeados por zonas compuestas por anillos concéntricos de pequeños linfocitos en disposición en “capas de cebolla”. En la región interfolicular hay presencia células dendríticas plasmocitoides, células reticulares fibroblásticas y linfocitos T pequeños, en conjunto con prominente proliferación vascular en algunos de los casos. Los sinusoides son raramente observados.

En la variante de células plasmáticas, los folículos de los ganglios linfáticos tienden a dar un aspecto hiperplásico, en lugar de atrofia o regresión de centros germinales como en la variante hialinovascular. La región interfolicular característicamente contiene capas de células plasmáticas que son policlonales. La prominente proliferación vascular no se observa en esta variante histológica, y los sinusoides se encuentran comúnmente presentes. Estos hallazgos histopatológicos no son específicos de la EC y pueden observarse en otras condiciones que causan hiperplasia reactiva ganglionar tales como enfermedades infecciosas o reumatológicas. La variante de células plasmáticas es la predominante en pacientes con VIH, sin embargo, en estos pacientes el infiltrado a nivel ganglionar es predominantemente compuesto por células plasmáticas grandes inmaduras, comúnmente denominados plasmabláastos. Estas células pueden expresar inmunoglobulinas con restricción cadenas ligeras λ pero son casi siempre policlonales. De manera poco común, ocasionalmente el infiltrado de células plasmablásticas puede transformarse en un linfoma real plasmablástico monoclonal que en la mayoría de los casos es sumamente agresivo.

Existen reportes de EC con variante histológica mixta, esto es, hialinovascular y de células plasmáticas, tanto en la presentación monocentrica como multicéntrica. En dichos casos, el pronóstico es heterogéneo dadas las diferencias de edad y raciales reportadas en la literatura. En pacientes con infección por el VHS-8, el virus puede detectarse mediante PCR o inmunohistoquímica en los tejidos afectados, especialmente en la zona del manto de los ganglios linfáticos.

Epidemiología

La EC es una condición rara, con una incidencia real incierta. Ocurre de igual manera en hombres y mujeres, sin que se haya podido dilucidar un predominio racial. La forma monocéntrica con variante histológica hialinovascular es la más comúnmente reportada en población global, representando cerca de 2/3 parte de los casos reportados, tendiendo a ocurrir en cualquier grupo etario pero parece tener mayor prevalencia en individuos de la tercera década de la vida. La variante de células plasmáticas tiende a presentarse en individuos mayores, con predominio en la sexta década de la vida y especial tendencia a aparecer en pacientes con VIH.

En individuos con VIH, la EC aparece de manera más frecuente en la cuarta década de la vida, siendo más prevalente en el sexo masculino. La aparición de la enfermedad no parece tener relación con el estatus virológico/inmunológico de la infección por VIH. Es común encontrar la coexistencia de sarcoma de Kaposi y EC en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta que el sarcoma de Kaposi es una enfermedad definitoria de SIDA. (7,8)

La presentación multicéntrica de la EC se encuentra asociada de manera ocasional al síndrome de POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes*, por sus siglas en inglés) también conocida como enfermedad de Crow-Fukase, una condición en donde la infección por el VHS-8 puede también estar presente. (9)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la EC puede variar sustancialmente de individuo a individuo. La forma monocéntrica con variante hialinovascular usualmente se presenta como adenopatía única o conglomerado ganglionar aislado, con síntomas locales debidos al aumento de volumen regional, en ausencia de síntomas constitucionales en la mayoría de los casos. De igual manera, existen reportes de casos completamente asintomáticos, identificados de manera incidental durante revisiones por causas no relacionadas a dicho cuadro. El sitio anatómico mas común de presentación es el mediastino, seguido del abdomen, región axilar y cervical, sin embargo, la enfermedad puede aparecer prácticamente en cualquier sitio del organismo. Las anomalías laboratoriales al igual que los síntomas son raras. Por otro lado, la forma monocéntrica con variante de células plasmáticas, frecuentemente conlleva la presencia de síntomas constitucionales y anomalías laboratoriales, que van de la mano con el crecimiento ganglionar, de forma similar a la presentación multicéntrica. Todo lo antes mencionado pareciera indicar que la presentación clínica correlaciona más con la variante histológica que con la presentación en cuanto a sitio anatómico. (10)

En la presentación multicéntrica con variante de células plasmáticas, los síntomas sistémicos son comunes y en muchas de las ocasiones, severos e incapacitantes, de hecho, son la principal molestia de presentación en la mayoría de los casos. Casi todos los pacientes presentan fiebre, la cual puede ser especialmente elevada. Es común la presencia de diaforesis nocturna, debilidad, anorexia, pérdida de peso y el ataque al estado general. Las adenopatías generalizadas son frecuentes, incluso, dichas adenopatías tienden a ser dolorosas en algunos casos. También pueden observarse datos neurológicos tales como convulsiones, neuropatía periférica y otros hallazgos de afección tanto al sistema nervioso central como periférico. (11). Los síntomas pulmonares como tos, disnea, hemoptisis y una variedad de reacciones cutáneas pueden aparecer en algunos casos. En casos severos o muy avanzados puede aparecer ascitis, derrame pleural y edema generalizado que puede culminar en anasarca. Los exámenes de laboratorio pueden revelar una amplia gama de anomalías, especialmente anemia con patrón asociado a enfermedad crónica, dicha alteración encontrándose presente casi de manera universal en esta presentación de la EC.

La trombocitopenia de igual manera es frecuente. Algunas otras alteraciones laboratoriales comunes en estos enfermos son la elevación en la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C-reactiva elevada, elevación de enzimas hepáticas, creatinina elevada, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia de origen policlonal. (12) Algo característico es la elevación en niveles séricos de IL-6, sin embargo, dicha determinación se realiza de manera poco frecuente. Es frecuente encontrar plasmocitosis en los aspirados de medula ósea de estos enfermos.

Los estudios de imagen en pacientes con EC multicentrica pueden revelar infiltrados pulmonares inespecíficos y una variedad de anomalías viscerales prácticamente en cualquier órgano en adición a las linfadenopatías.

El curso clínico de la EC es extraordinariamente variable. Existen reportes de casos en los que el paciente se mantiene prácticamente asintomático a lo largo de meses o años, especialmente en la presentación multicéntrica con variante hialinovascular. Sin embargo, existen casos rápidamente progresivos con desenlace fatal en semanas a pesar del tratamiento, especialmente en la presentación multicéntrica con variante de células plasmáticas. La presencia de exacerbaciones y remisiones no es rara según los reportes de literatura mundial.

En pacientes infectados por el VIH, la EC es generalmente multicéntrica, con variante de células plasmáticas o bien, de histología mixta (*hialinovascular + células plasmáticas*). La sintomatología tiende a ser más severa que en la población general seronegativa para VIH, además, es común un curso acelerado y rápidamente progresivo en este grupo etario. Los procesos infecciosos frecuentemente distorsionan y complican el curso de la enfermedad. De manera interesante, puede ocurrir una rápida progresión de la EC después de pocas semanas del inicio de tratamiento antirretroviral, esto, presumiblemente atribuido al Síndrome de Reconstitución Inmune (*SIRI*) (3,7,15). Aproximadamente 20% de los casos con EC en pacientes infectados por VIH progresan a Linfoma No Hodgkin, generalmente de naturaleza sumamente agresiva y refractaria a tratamiento. La progresión a enfermedad de Hodgkin y otros tipos de cáncer también ha sido reportada en estos pacientes. La ocurrencia de esta transformación maligna pareciera ser independiente del grado de inmunodeficiencia (17).

Diagnostico

Para establecer el diagnostico de EC es necesaria la realización de biopsia, siendo los ganglios linfáticos el sitio anatómico preferido en la mayoría de los casos. La apariencia normal de pequeños grupos de células aisladas del resto de la arquitectura ganglionar puede conducir al fallo en el diagnostico de EC cuando se utiliza biopsia por aspiración con aguja fina (*BAAF*). Por esta razón, un buen espécimen, generalmente obtenido por biopsia ganglionar excisional, es requerido

Debido a que los hallazgos histológicos, sobre todo de la variante de células plasmáticas, no son específicos para EC, es necesario el descarte de enfermedades reumatológicas, virales y granulomatosas, antes de emitir un diagnostico definitivo. (18)

Tratamiento

La rareza y heterogeneidad de la EC han persuadido el diseño y realización de estudios que definan el tratamiento optimo de estos pacientes. Las recomendaciones de tratamiento se encuentran basadas en pequeñas series de casos, de resultados obtenidos en otras enfermedades similares o bien, basados en la opinión de expertos.

La presentación monocentrica de la EC, ya sea la variante histológica hialinovascular o de células plasmáticas, es generalmente tratada con resección quirúrgica excisional. Cuando la resección no es factible, la radioterapia puede considerarse, dado que ambas modalidades de tratamiento pueden ser curativas. Incluso en algunos casos, la simple vigilancia puede ser una opción adecuada en base al contexto clínico.

La presentación multicéntrica es raramente asintomática, por lo que la vigilancia no es una opción a considerar. La resección quirúrgica de los órganos afectados, tales como esplenectomía, es raramente curativa y generalmente se obtiene alivio transitorio de la sintomatología relacionado con el retiro del efecto de la “carga tumoral”. La gran mayoría de los pacientes con esta presentación clínica requieren tratamiento sistémico, existiendo múltiples modalidades terapéuticas, ninguna de ellas validada hasta la fecha. Revisaremos a continuación las diferentes opciones disponibles según los reportes de la literatura.

Los **Glucocorticoides** mejoran la sintomatología, reducen el volumen ganglionar y corrigen la mayoría de las anomalías laboratoriales derivadas/asociadas a esta enfermedad, sin embargo, el beneficio es transitorio y la recurrencia de síntomas después de la suspensión del tratamiento es casi universal. De manera agregada, el uso prolongado de estos fármacos tiene efectos adversos significativos tales como osteoporosis, inmunosupresión y mayor susceptibilidad a infecciones, solo por mencionar algunos de ellos. Por esta razón, los esteroides se reservan para el uso temporal o bien adyuvante. Es importante mencionar que estos fármacos pueden ser útiles en el tratamiento de exacerbación de la EC asociado a SIRS que puede ocurrir posterior al inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH.

Talidomida, un fármaco con múltiples efectos biológicos, incluyendo efectos antiangiogénicos, ha sido utilizado de manera tradicional para el tratamiento de la EC con resultados variables. (19) La eficacia de este medicamento puede potenciarse al utilizarlo de manera concomitante con otros fármacos. La teratogenicidad de este fármaco es un serio inconveniente para su uso.

La **Quimioterapia** es probablemente la mejor opción en la mayoría de los casos de EC sintomática. En los casos menos severos, la monoterapia con agentes como Ciclofosfamida, Vindrestina o Etoposido, puede utilizarse. Para los casos más severos, los esquemas con combinación de varios fármacos, como los utilizados en el tratamiento de linfomas, usualmente son necesarios, tal es el caso de los esquemas CHOP (*Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona*) y CHOEP (*Con adición de Etoposido*). Dichos esquemas de tratamiento deben utilizarse de manera juiciosa y con precaución debido a los importantes efectos adversos que generan y al incremento en susceptibilidad a procesos infecciosos derivados de su efecto inmunosupresor. En pacientes con VIH, las potenciales interacciones con fármacos antirretrovirales y de profilaxis antimicrobianas representa otro problema adicional a considerar en este grupo etario. Se han reportado algunos casos de EC resistente al tratamiento quimioterápico, con rápida progresión de la enfermedad y desenlace fatal en corto plazo.

Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD-20, marcador presente en las células B y en células linfoides infectadas por el VHS-8. A pesar de que la experiencia con este fármaco de administración parenteral aun es limitada, ha logrado demostrar su eficacia en la remisión prolongada de la enfermedad en pequeñas series de casos, por lo que representa una alternativa prometedora. La reactivación de sarcoma de Kaposi es el principal efecto adverso en este grupo de pacientes. Aun es incierto si el Rituximab potencia el efecto de algunos regímenes quimioterápicos u otras modalidades de tratamiento para esta enfermedad.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor humano de IL-6. Este fármaco ha demostrado un efecto benéfico significativo en algunos casos, con atenuación de la sintomatología, reducción en el volumen de linfadenopatías y mejoría en cuanto a parámetros laboratoriales, sin embargo, algunos efectos adversos frecuentes son la dislipidemia y sobreinfección asociada. Inicialmente utilizado para el tratamiento de enfermedades reumatológicas, principalmente Artritis Reumatoide, actualmente se encuentra en investigación su uso como esquema de tratamiento a considerar en pacientes con presentación multicéntrica de la EC, teniendo en cuenta que el antagonismo de la actividad de IL-6, responsable de muchas de las alteraciones clínico-laboratoriales en estos pacientes, puede generar una respuesta favorable a dicho tratamiento.

Ante el papel etiopatogénico del VHS-8 en la EC, se ha propuesto el uso de agentes antivirales como una modalidad de tratamiento. Los **fármacos antivirales** con efectividad frente a VHS-8 tales como Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir y Foscarnet, pueden teóricamente jugar un rol en el manejo de la EC. (3,25)

Algunos otros fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de esta entidad incluyen al **Interferón alfa, Ácido retinoico y Bortezomib**. Sin embargo, hasta el momento, existe información suficiente como para recomendar el uso de estos agentes en la práctica clínica.

Enfermedades asociadas a la Enfermedad de Castleman

Las diferentes formas tanto clínicas como histológicas de la EC tienen importantes asociaciones con otras entidades clínicas y síndromes, los cuales deben ser reconocidos y considerados al momento del abordaje diagnóstico clínico, laboratorial e imagenológico. A pesar de que la EC fuera inicialmente descrita como un trastorno linfoproliferativo benigno localizado, las formas sistémicas de la EC se encuentran especialmente asociadas a un incremento en el riesgo de neoplasias de comportamiento agresivo, incluyendo al sarcoma de Kaposi y a los tumores foliculares de células dendríticas. (2) En cerca del 25% de los casos, la forma multicéntrica de EC se ha asociado al desarrollo de Linfoma No Hodgkin, predominantemente a los subtipos inmunoblástico o plasmablasticos de células B. Algunas otras neoplasias asociadas son los plasmocitomas y la Enfermedad de Hodgkin. (20)

La variante hialin vascular de la EC se asocia a neoplasias de células dendríticas, incluyendo los sarcomas de células dendríticas así como neoplasias estromales y vasculares. El Pénfigo, enfermedad ampollosa crónica debilitante, que en ocasiones aparece como fenómeno paraneoplásico, debe alertar sobre neoplasias ocultas o bien EC, sobre todo cuando el comportamiento de esta entidad dermatológica es de refractariedad al tratamiento médico con desarrollo de lesiones erosivas en mucosas. El desarrollo de pénfigo paraneoplásico denota un pobre pronóstico, con una mortalidad cercana al 90%, lo cual, es un poco menor en pacientes con pénfigo paraneoplásico asociado a formas benignas de EC o a timoma. (7) La fisiopatología de esta entidad incluye la producción de anticuerpos contra antidesmogleina 3 con un patrón de afección intradérmico intercelular idéntico al del pénfigo vulgar. Se especula que la producción y liberación de IL-6 por los conglomerados ganglionares de la EC induce mimetismo molecular y expansión de epítopes, condicionando una dermatitis liquenoide de interfase que expone epítopes epidérmicos que predisponen a la formación de autoanticuerpos. La remoción de la masa tumoral en la EC, si es posible, es más efectiva que el tratamiento inmunosupresor sistémico en el caso de estas afecciones asociadas. (7)

El síndrome de POEMS es caracterizado por polineuropatía, organomegalía, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (*Skin changes, pos sus siglas en ingles*), representando una discrasia de células plasmáticas con involucro multiorgánico. (21) Entre 11% y 30% de los pacientes con síndrome de POEMS tienen EC multicéntrica, más comúnmente asociada a positividad para VHS-8. Hasta el 50% de los casos de síndrome de POEMS coinciden con mieloma con lesiones escleróticas, pero solo el 1%-8% de los casos de mieloma múltiple tienen la forma esclerótica. (22) Aunque la infección concomitante por VHS-8 es clásicamente reportada, de manera más reciente se ha sugerido la participación del VHS-6 en algunos casos. (23) Existe una asociación con la aparición de hemangiomas capilares múltiples (24). La neuropatía en la EC tiende a ser más sutil que en la que se presenta en pacientes con síndrome de POEMS y mieloma osteoesclerótico y es predominantemente sensitiva en la mayoría de los casos reportados. (22). El síndrome de POEMS tiene una predilección por el sexo masculino, con un pico de edad entre la 5ta y 6ta década de la vida. Múltiples hallazgos de EC sistémica y desordenes hematológicos se sobreponen al síndrome de POEMS, incluyendo ascitis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y polineuropatía.

La EC asociada a VHS-8 se relaciona con varios tipos de linfoma, específicamente con el linfoma plasmablastico VHS-8(+), una forma muy particular de de linfoma de células B grandes. Las células plasmablasticas (*o inmunoblastos plasmocitoides*) expresan un antígeno relacionado a VHS-8, el antígeno nuclear 1 asociado a latencia (25,26). Asociaciones adicionales incluyen el sarcoma de Kaposi y el trastorno linfoproliferativos germinotrópico asociado a Herpesvirus, linfoma primario de derrames y síndrome Hemofagocítico. (11,27) Ambas entidades, el sarcoma de Kaposi y la EC asociada a VHS-8 son lesiones de origen vascular que tienen un agente en común, el VHS-8, ambas ocurriendo frecuentemente en pacientes con infección por VIH; incluso, pequeños focos microscópicos de sarcoma de Kaposi pueden encontrarse en los ganglios linfáticos de pacientes con EC multicéntrica (2). En contraste al sarcoma de Kaposi, la incidencia de EC asociada a VHS-8 no correlaciona con la cifra de CD4+ o el uso de terapia antiretroviral altamente activa (*HAART*). (28)

La EC tiene algunas similitudes de presentación con la enfermedad por IgG4, especialmente en las formas pseudolinfomatosas y mixtas. IgG4 es la forma menos común de las 4 clases de Inmunoglobulinas, representando solo el 6%. Las enfermedades asociadas a depósito de IgG4 incluyen la pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante, sialadenitis esclerosante (*o tumor de Kutner*), la enfermedad de Mikulicz y la fibrosis retroperitoneal, (13,29) todas ellas asociadas a linfadenopatías generalizadas que pueden mostrar cambios similares a EC multicéntrica en el estudio histopatológico de los ganglios linfáticos. Estos pacientes incluso pueden mostrar niveles séricos elevados de IgG4 así como tinción positiva para IgG4 en los infiltrados de células plasmáticas. El hallazgo de niveles elevados de IL-6 representa un factor de diagnóstico diferencial en contra de la enfermedad sistémica por IgG4 y a favor del diagnóstico de EC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las características clínicas, patológicas y los resultados del tratamiento de enfermedades raras y poco frecuentes, son descritas en su mayoría en pacientes de países desarrollados.

Hasta el momento, solo encontramos una publicación latinoamericana en la revisión de la literatura médica, publicada en 2009 en México.

Ante la poca información existente, es difícil extraer conclusiones en cuanto al manejo clínico de lesiones poco frecuentes como la Enfermedad de Castleman tomando en consideración las recomendaciones terapéuticas, sobre todo provenientes de estudios retrospectivos y en reportes de casos.

JUSTIFICACION

Si bien la Enfermedad de Castleman es poco frecuente en nuestro medio, el pobre conocimiento y con ello la falta de sospecha diagnóstica por parte de los clínicos, contribuyen al infradiagnóstico de esta patología, de tal manera que es poca la información acerca de la inmunobiología, curso clínico, historia natural y respuesta a tratamientos en población mexicana de esta entidad clínica potencialmente curable.

Hasta el momento existe un solo estudio de cohorte mexicana publicado en Latinoamérica (*Con cohorte inferior a la presentada en esta investigación*); teniendo en cuenta que la mayoría de reportes de casos son en países europeos con individuos de raza blanca, es importante conocer y determinar si el rasgo racial influye en la edad de presentación, curso clínico y respuesta al tratamiento en población latina mexicana, de tal manera que pueda compararse con datos de otros países y hacer notar similitudes y diferencias entre los diferentes grupos étnicos para una misma enfermedad.

Existen algunas condiciones asociadas y/o predisponentes para la Enfermedad de Castleman reportados en la literatura mundial, por lo que trataremos de identificar si dichas condiciones también se encuentran presentes en los individuos de nuestra cohorte.

La ausencia de un “estándar de tratamiento” obliga a la búsqueda del esquema terapéutico con mayores tasas de respuesta tanto en nuestra cohorte como a nivel mundial.

Cabe mencionar que con este proyecto de investigación, se abre una línea de investigación a futuro, acerca del comportamiento clínico de esta rara entidad en la población atendida, diagnosticada y tratada en un hospital de tercer nivel en México, y con ello, extrapolar dicha información a la literatura mundial, pudiendo definir lo que aun no hemos logrado acerca de la Enfermedad de Castleman después de casi 60 años de su descripción inicial.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A. Objetivo general

Determinar las características epidemiológicas, curso clínico, respuesta al tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Castleman en población mexicana adulta, basados en la experiencia clínica del INCMNSZ.

B. Objetivos específicos

- 1.-Determinar la forma más frecuente de EC en adultos mexicanos
- 2.-Identificar condiciones predisponentes para esta enfermedad
- 3.-Determinar las características clínicas de la enfermedad en población mexicana en sus diferentes variantes histológicas
- 4.-Determinar la respuesta al tratamiento instaurado para ambas variantes histológicas de la enfermedad
- 5.-Determinar el pronóstico de la enfermedad según la variante clínico-histológica y el esquema de tratamiento instaurado
- 6.-Identificar un potencial estándar de tratamiento en base a la experiencia clínica en población mexicana y compararlo con reportes de la literatura mundial

METODOLOGIA

A. Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo

B. Descripción

Se revisaron los expedientes clínicos de 18 pacientes identificados con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Castleman tratados en el INCMNSZ de Enero de 1985 a Diciembre de 2012.

El diagnóstico de EC se realizó por biopsia de ganglio linfático. La extensión de la enfermedad se estableció mediante Tomografía Computada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y en los pacientes con EC multicéntrica se practicó además aspirado y biopsia de médula ósea, así como serología para VIH y en algunos casos, tinción inmunohistoquímica para VHS-8 y VEB. Cabe mencionar que estos últimos paraclínicos (*serologías virales e inmunohistoquímicas para VHS-8 y VEB*) se practicaron en casos diagnosticados de manera más reciente, pues en los casos diagnosticados antes del 2000, no se contaba con dichos reactivos de manera estandarizada.

A todos los pacientes se les realizó biometría hemática y química sanguínea de rutina. Los pacientes se dividieron en dos grupos:

**Con enfermedad monocéntrica, pacientes con una sola adenopatía y sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad en otro sitio*

**Con enfermedad multicéntrica, pacientes con evidencia histológica de EC en al menos un grupo de ganglios linfáticos, mas evidencia clínica o radiológica de linfadenopatía u organomegalia adicional.*

Las variantes histológicas hialinovascular, de células plasmáticas y mixta, se clasificaron conforme a los criterios de Keller y colaboradores.

C. Selección de los pacientes

A. Criterios de inclusión

Se incluyo a todos los pacientes con diagnostico histológico de Enfermedad de Castleman ya sea por biopsia de ganglio linfático o aspirado de medula ósea

B. Criterios de exclusión

Expedientes clínicos incompletos o con diagnostico no confirmado por estudio histopatológico

D. Análisis estadístico

Dado que la muestra sometida a análisis es pequeña y heterogénea, además de contar con diferencias de temporalidad superiores a 10 años, los resultados no fueron sometidos a análisis estadístico, solo se realizo análisis descriptivo detallado.

CRONOGRAMA

El proceso de investigación inicio en Diciembre de 2012, con la búsqueda de expedientes clínicos de pacientes del INCMNSZ con diagnostico de Enfermedad de Castleman. Inicialmente se planteo un intervalo de casos de Enero de 2000 a Diciembre de 2012, sin embargo, dicha temporalidad se amplio para incrementar la casuística, de Enero de 1985 a Diciembre de 2012.

Al identificarse los 18 casos con diagnostico de EC, se procedió a la revisión de los expedientes clínicos de Febrero a Marzo de 2013, haciendo énfasis en la historia clínica con respecto al cuadro que justifico el abordaje diagnostico que culminara con el diagnostico de EC.

Se procedió a análisis descriptivo/estadístico de variables identificadas en Abril de 2013.

La realización preliminar y sujeta a aprobación por parte del comité evaluador se inicio en Julio de 2013.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes del archivo clínico del INCMNSZ que contaran con el diagnóstico de Enfermedad de Castleman, corroborándose dicho diagnóstico mediante reporte de estudio histopatológico en el expediente. Se incluyeron un total de 18 pacientes con diagnóstico de EC entre 1985 y 2012; de estos, 6 pacientes correspondían a la presentación monocéntrica y 12 pacientes a la presentación multicéntrica. De los 6 casos de EC monocéntrica, 4 correspondieron a la variante hialinováscular y 2 a la variante de células plasmáticas. De los 12 casos de EC multicéntrica, 7 casos correspondieron a la variante de células plasmáticas, 5 casos a variante mixta (*Hialinováscular/Cels. Plasmáticas*), ninguno de estos casos correspondió a forma hialinováscular aislada.

Análisis global de los pacientes con Enfermedad de Castleman Monocéntrica

Presentación clínica

La edad de los pacientes fue de 23 a 56 años, con promedio de 38.3 años y mediana de 36 años. En cuanto al sexo, 66.6% fueron mujeres y 33.3% fueron hombres y (*Relación 2:1*). El 50% de los casos presentó síntomas sistémicos, caracterizado por pérdida ponderal y fiebre principalmente. 4 de los pacientes (66.6%) tuvieron diagnósticos histológicos de EC variante hialinováscular y en 2 pacientes (33.3%) se diagnosticó EC variante de células plasmáticas. Ninguno de los pacientes con EC monocéntrica presentó organomegalia documentada por clínica o complemento radiológico.

En 2 de los pacientes con EC monocéntrica pudo documentarse la existencia de enfermedades asociadas; una de las pacientes tenía diagnóstico de **Lupus Eritematoso Generalizado** de por lo menos 11 años de evolución al momento del diagnóstico de EC. En el segundo caso, la presentación inicial fue mediante **Anemia Hemolítica Autoinmune COOMB's (+)**, diagnosticándose a la par, EC variante de células plasmáticas en tumoración dependiente del mesenterio a nivel de íleon terminal.

Tratamiento

De los 6 pacientes diagnosticados con EC monocentrica, los 4 pacientes correspondientes a la variante hialinovascular fueron tratados mediante resección quirúrgica.

Los 2 pacientes restantes con EC monocentrica, correspondieron a la variante de células plasmáticas, ambas pacientes, teniendo Anemia Hemolítica Autoinmune COOMB's (+) y Lupus Eritematoso Generalizado, como condiciones asociadas, respectivamente; en el primero de los casos, el tratamiento fue a base de Quimioterapia neoadyuvante con 15 ciclos de MEPP, posteriormente resección quirúrgica de tumoración dependiente de mesenterio a nivel de íleon terminal, con 3 ciclos postquirúrgicos de MEPP. En el segundo caso, la paciente tenía diagnóstico de LEG de 11 años de evolución, bajo tratamiento con Metotrexate, Cloroquina e Indometacina, sin indicios de actividad de LEG, teniendo como sitio anatómico de afección por EC, ganglio linfático en región cervical izquierda, mismo que fue resecado y continuando de manera posterior con el esquema terapéutico que la paciente contaba para su enfermedad de base, descrito con anterioridad.

Evolución y Pronóstico

Los 4 pacientes correspondientes a EC variante hialinovascular tratados mediante resección quirúrgica, se catalogaron como libre de enfermedad posterior a la resección, encontrándose hasta el momento, vivos y sin enfermedad, con medias de seguimiento que van desde los 3 a los 149 meses. En los 2 casos de EC variante de células plasmáticas, el caso correspondiente a presentación con anemia hemolítica autoinmune tratado con MEPP neoadyuvante y postquirúrgico, recibió seguimiento por 40 meses, con última consulta documentada en su expediente en 1990, después de dicha fecha perdió seguimiento, desconocemos su status en la actualidad, para fines prácticos, quedo como status desconocido. En el otro caso de EC variante de células plasmáticas asociado a LEG de 11 años de evolución, tratado mediante esquema inmunosupresor para enfermedad de base con Metotrexate, Cloroquina e Indometacina, la paciente fue diagnosticada con EC en Diciembre de 2002, falleciendo en Marzo de 2003 por cuadro de PTT (*Purpura Trombotica Trombocitopenica*) y hemorragia pulmonar masiva, refractaria a manejo con plasmaferesis, a solo 3 meses de haber sido diagnosticada de EC mediante biopsia de ganglio cervical.

En base a los hallazgos antes comentados, definimos la presentación monocéntrica y más aún, con variante histológica hialinovascular como la de mejor pronostico en este grupo de pacientes.

Análisis global de los pacientes con Enfermedad de Castleman Multicéntrica

Presentación clínica

La edad de los pacientes fue de 17 a 86 años, con promedio de 40.3 años y mediana de 36.5 años. En cuanto al sexo, 66.6% fueron hombres y 33.3% fueron mujeres y (*Relación 2:1*). El 100% de los casos presento síntomas sistémicos, caracterizado por fiebre, linfadenopatía generalizada y organomegalia. 7 de los pacientes (58.3%) tuvieron diagnóstico histológico de EC variante de células plasmáticas y en 5 pacientes (41.6%) se diagnosticó EC variante histológica mixta (*Hialinovascular/Células plasmáticas*). Ninguno de los pacientes con EC multicéntrica presento la variante histológica hialinovascular de manera aislada. Todos los pacientes con EC multicéntrica presentaron linfadenopatía generalizada siendo los sitios anatómicos más reportados, la región cervical, axilar, mediastinal y retroperitoneal. Solo en 1 de los casos se pudo documentar hepatoesplenomegalia por maniobras clínicas y complemento radiológico. En 2 de los casos hubo ascitis como dato de presentación asociado, sin que esta pudiera atribuirse a otra etiología, además, en ambos casos se reportó negatividad para VIH. Solo 2 casos de EC variante de células plasmáticas fueron positivos para VHS-8 en tinción inmunohistoquímica, incluso, 1 de ellos fue positivo para VHS-8 y VEB en tinción inmunohistoquímica en muestra de ganglio cervical. Ninguno de los casos de EC variante histológica mixta reportó positividad para VIH o VHS-8.

En 7 de los pacientes con EC multicéntrica pudo documentarse la existencia de enfermedades asociadas; 2 de los pacientes eran seropositivos para VIH, 1 paciente tenía diagnóstico previo de LEG bajo tratamiento al momento del diagnóstico EC variante histológica mixta, 1 paciente tenía diagnóstico previo de Síndrome de Sjogren primario con positividad para anticuerpos anti-SSA y anti-SSB, 1 caso tenía historia de PTI (*Trombocitopenia Inmune Primaria*) diagnosticado en la infancia los 9 meses de edad, 1 paciente tenía diagnóstico de Sarcoma de Kaposi cutáneo primario con VIH negativo, y finalmente, 1 paciente tuvo diagnóstico de Linfoma No Hodgkin centroblastico de bazo con serología negativa para VIH, de manera concomitante al diagnóstico de EC variante de células plasmáticas.

Tratamiento

De los 12 pacientes diagnosticados con EC multicéntrica, los 7 pacientes correspondientes a la variante de células plasmáticas, 6 fueron tratados con quimioterapia a base de esquemas R-CHOP, R-EPOCH, CHOP-21, MOPP, MEPP y MACOP-B; estos 3 últimos esquemas terapéuticos fueron brindados a pacientes diagnosticados antes del año 1995. En 1 de los casos no fue posible el inicio de tratamiento debido a complicaciones de enfermedad de base (*VIH/SIDA C3*) que condicionaron que el paciente falleciera.

Los 5 pacientes restantes con EC multicéntrica correspondieron a la variante histológica mixta (*Hialinovascular/Cels. Plasmáticas*), de los cuales 4 recibieron tratamiento con diversos esquemas quimioterápicos, entre ellos CHOP-14, CHOEP, R-CHOP, Rituximab en monoterapia y solo 1 de los pacientes no recibió quimioterapia, solo tratamiento inmunosupresor con Prednisona y Azatioprina para su enfermedad de base (*LEG*). Ninguno de los pacientes con EC multicéntrica fue considerado como candidato a tratamiento quirúrgico debido a la multifocalidad de su enfermedad.

En resumen, de los 12 pacientes con EC multicéntrica, 10 fueron tratados con quimioterapia, 1 con tratamiento inmunosupresor de su enfermedad de base y 1 no recibió tratamiento debido a complicación de su enfermedad de base (*VIH/SIDA C3*) que culminó en defunción del enfermo.

Evolución y Pronóstico

De los 7 pacientes correspondientes a EC variante de células plasmáticas, 3 fallecieron, 2 de ellos encontrándose bajo tratamiento con quimioterapia y 1 de ellos falleció sin poder recibir tratamiento, falleciendo al momento del diagnóstico de EC, contando con diagnóstico de VIH/SIDA C3 de manera concomitante, siendo la causa de su fallecimiento Síndrome Hemofagocítico sin que pudiera establecerse etiología asociada.

De los 4 pacientes restantes con EC variante de células plasmáticas, 3 se encuentran vivos sin enfermedad, uno de ellos recibiendo esquema de 6 ciclos de CHOP-21, actualmente con una media de seguimiento de 72 meses; otro paciente con EC variante de células plasmáticas, con VIH (+) bajo tratamiento con HAART a base de Emtricitabina/ Tenofovir + Efavirenz fue sometido a 6 ciclos de esquema R-EPOCH, encontrándose actualmente vivo sin evidencia de enfermedad, con una media de seguimiento de 33 meses, con carga viral indetectable y 584 CD4. El otro paciente vivo actualmente, fue sometido a 3 ciclos de esquema R-CHOP, suspendiendo la administración de Vincristina al 3er ciclo por Neuropatía, continuando tratamiento en hospital público externo, teniendo hasta el cierre de este estudio, 7 meses de seguimiento en el Instituto, aun bajo tratamiento de EC.

La paciente restante con EC variante de células plasmáticas fue sometida a esquema MEPP, sin embargo, dado que dicho tratamiento inicio en 1988 en el INCMNSZ y los ciclos ulteriores fueron brindados en hospital externo, se perdió su seguimiento, encontrándose con status desconocido.

De los 5 pacientes restantes, con EC multicéntrica variante histológica mixta (*Hialinovascular/Cels. Plasmáticas*), todos se encuentran vivos. 4 de ellos, catalogados como libres de enfermedad hasta el momento, recibiendo esquemas quimioterápicos a base de CHOP-14, CHOEP, R-CHOP y Rituximab en monoterapia, solo 1 de ellos no recibió quimioterapia, tratándose mediante esquema inmunosupresor con Prednisona y Azatioprina para su enfermedad de base (*LEG*). Las medias de seguimiento para los 4 pacientes con EC variante histológica mixta catalogados como libres de enfermedad van de los 19 a los 76 meses. 1 paciente, tratado con Rituximab en monoterapia, aun se encontraba en su 6to ciclo al momento de este estudio, teniendo una media de seguimiento hasta ese momento de 6 meses.

En base a los hallazgos antes comentados, definimos la presentación multicéntrica con variante histológica de células plasmáticas como la de peor pronóstico, obteniendo mejores tasas de respuesta con tratamiento quimioterápico en la EC multicéntrica con variante histológica mixta (*Hialinovascular/Cels. Plasmáticas*).

DISCUSION

Es de destacar que el presente estudio revelo datos similares a la epidemiologia mundial de la Enfermedad de Castleman, publicada sobre todo en países europeos, sin embargo, existieron algunos datos epidemiológicos fuera de lo reportado de manera convencional. Cabe mencionar que si bien, la población mexicana es menos heterogénea que la población de diversas naciones europeas, el contexto social y las enfermedades asociadas que algunos pacientes presentaban al momento del diagnostico o como antecedente en años previos, puede tomarse como efectivamente un factor predisponente para la EC o bien como un epifenómeno simplemente documentado de manera incidental.

En nuestro grupo estudiado, la comparativa por sexo difirió a lo reportado en la literatura mundial en donde el predominio de afección es en el sexo masculino, siendo que, el sexo masculino (10 de 18 casos) represento el 55.5% de los afectados, en tanto que el sexo femenino represento el 44.5% (8 de 18 casos). Las edades de presentación de igual manera fueron muy heterogéneas, siendo el paciente afectado más joven de 17 años y el mayor de 86 años; con esto de igual manera salimos de lo reportado en cuanto a predominio de edad según la literatura mundial. De los 2 pacientes reportados con EC e infección concomitante por VIH, ambos son del sexo masculino, con edades entre los 20 y 50 años, similar a lo reportado en cuanto a edad de presentación de EC en este grupo etario. Otra diferencia importante en nuestro estudio en cuanto al sexo se refiere, es que la mayoría de los casos de EC asociados a síndrome de POEMS se reportan en hombres con un pico entre la 5ta y 6ta década de la vida en la mayoría de los reportes publicados, siendo que en nuestra población estudiada, los 2 casos de POEMS y EC concomitante, uno fue descrito en una mujer de 36 años y otro en un hombre de 37 años, ambos VIH negativos, ninguno de ellos asociado a positividad para VHS-8.

La presencia de síntomas sistémicos es frecuente en la presentación multicéntrica, en contraparte con la presentación monocéntrica en la cual la mayoría de los síntomas son derivados de síntomas compresivos locales. Sin embargo, en nuestra casuística, 3 pacientes con presentación monocéntrica, 2 de ellos con variante de células plasmáticas y 1 con variante hialin vascular, tuvieron síntomas constitucionales al momento del diagnóstico. Por otro lado, prácticamente todos los pacientes (12 casos) con presentación multicéntrica tuvieron síntomas sistémicos variados, desde la pérdida de peso y fiebre, hasta ascitis y trombocitopenia como datos iniciales de presentación.

Cerca del 90% de los casos de EC son de presentación monocéntrica, y de ellos, el 90% corresponde a la variante hialin vascular, siendo más afectados los adultos jóvenes entre la 3era y 4ta década de la vida; en nuestro reporte, 75% de los casos de presentación monocéntrica correspondieron a la variante hialin vascular, solo el 25% a la variante de células plasmáticas, con un rango de edad entre los 23 y 56 años, similar a lo reportado en la literatura. A pesar de que el sitio anatómico más frecuentemente afectado que se reporta en la literatura es el tórax, en los casos de presentación monocéntrica, en nuestra casuística el abdomen fue el sitio anatómico más afectado, con 50% de los casos (3 de 6 casos) con afección intraabdominal y/o retroperitoneal, solo 1 caso tuvo afección en tórax (mediastino) representando el 16% de los casos; el resto (2 casos) correspondió a afección a nivel cervical y axilar, ambas del lado izquierdo, representando el 33% de los casos.

La variante de células plasmáticas de la EC representa menos del 10% de los casos según lo reportado en la literatura mundial, sin embargo, el 50% de nuestros casos, tanto presentación monocéntrica como multicéntrica, correspondió a la variante de células plasmáticas exclusivamente, y 5 de los 18 casos del total de la casuística (27.7%) correspondieron a la variante histológica mixta, es decir, concomitancia de hialin vascular y de células plasmáticas, todo esto, muy diferente a lo reportado en publicaciones analizadas. La presentación multicéntrica tiende a aparecer en la 6ta década de la vida,

mientras que en nuestros casos el rango de edad reportado va desde los 17 a los 86 años de edad, con una mediana de presentación de 36.5 años, muy por debajo del rango de edad reportado en la literatura. En cuanto a la sintomatología de este grupo de pacientes, prácticamente todos tuvieron síntomas constitucionales, en correspondencia a lo publicado para esta presentación clínica y variante histológica. Cabe mencionar que en los casos de presentación multicéntrica y sobre todo con variante histológica de células plasmáticas, las anomalías laboratoriales mas reportadas son las hematológicas tales como anemia y trombocitopenia, así como las alteraciones inmunológicas de laboratorio y la hiperglobulinemia e hipoalbuminemia; de nuestros casos, 4 reportaron anomalías hematológicas significativas a expensas de anemia con patrón normocítico/normocromico, trombocitopenia, pancitopenia y anemia hemolítica autoinmune COOMBs (+), interesantemente, todos ellos, con la variante de células plasmáticas. De las anomalías inmunológicas, 2 pacientes mostraban estigmas de autoinmunidad a expensas de positividad para anticuerpos antinucleares (ANA's), y positividad para anticuerpos anti-Ro y anti-La (*anti-SSa* y *anti-SSb*, respectivamente), en ambos casos, sin diagnostico de una enfermedad reumatológica previo al diagnostico de EC, sino realizado de manera concomitante durante su abordaje diagnostico.

En lo referente al tratamiento, la cirugía represento el estándar de tratamiento en los pacientes con presentación monocéntrica, con excelente tasa de respuesta, solo en 1 de los casos de presentación monocéntrica se administró quimioterapia neoadyuvante previo a la resección quirúrgica, con buen resultado y evolución, siendo este caso en particular, de variante de células plasmáticas y con manifestaciones hematológicas a expensas de anemia hemolítica autoinmune COOMBs (+), siendo esta la justificación para brindar tratamiento sistémico previo a la resección. En uno solo de los casos de presentación monocéntrica, no se realizó cirugía o tratamiento quimioterápico, sino tratamiento de la enfermedad de base (*LEG*) a pesar de presentar variante histológica de células plasmáticas, culminando en el fallecimiento de la paciente a 3 meses del diagnostico.

Del grupo de presentación multicéntrica, ninguno fue sometido a tratamiento quirúrgico, solo en 1 de los casos se brindo tratamiento de la enfermedad de base (*LEG*) pero con buen resultado; en 1 caso no fue posible el inicio de tratamiento sistémico debido a la condición crítica del enfermo, culminando en el fallecimiento de este; del resto de los casos, a 10 pacientes se les brindo tratamiento sistémico con Quimioterapia tanto combinada como en monoterapia, siendo los regímenes combinados más utilizados el CHOP (2 *pacientes*), CHOEP (1 *paciente*), R-CHOP (2 *pacientes*), R-EPOCH (1 *paciente*, *VIH positivo*) y Rituximab en monoterapia (1 *paciente*). Cabe mencionar que en pacientes diagnosticado con presentación multicéntrica y con variante de células plasmáticas diagnosticados antes de 1993, se les brindo tratamiento sistémico con esquemas MOPP, MEPP y EVA/MACOP-B, todos ellos con respuesta tórpida y evolución fatal en 2 de los casos, 1 de ellos con pérdida del seguimiento pero presumiblemente finada.

De todos los pacientes tratados con quimioterapia combinada y monoterapia con Rituximab, todos se encuentran vivos sin evidencia de enfermedad hasta el momento del cierre de este estudio. Algo de notar es que en los pacientes con respuesta favorable, si bien los regímenes de quimioterapia tienen algunas diferencias, todos los esquemas de tratamiento sistémico tienen en común el uso de esteroides (*Prednisona*), Ciclofosfamida y antraciclina (*Doxorrubicina*), así como la adición de Rituximab en algunos de los casos, concordando con las respuestas al tratamiento según lo reportado en la literatura mundial. En pacientes con respuesta inicial, el tratamiento de mantenimiento fue variado, adaptando dichos esquemas en base a las características individuales de cada enfermo, siendo el uso de Prednisona, Azatioprina y Talidomida, las principales vertientes a este respecto. En pacientes con VIH se recomienda el tratamiento sistémico agresivo, similar al régimen de tratamiento para linfoma difuso de células B grandes, tal como se hizo en 1 de los casos de nuestra casuística, sometido a R-EPOCH, y en combinación con tratamiento antirretroviral a expensas de Emtricitabina/Tenofovir + Efavirenz, con adecuada respuesta clínica.

Sobra mencionar que los esquemas de tratamiento utilizados en la década de los 90's no promovieron respuesta y resultados alentadores, por lo cual, salieron de uso, teniendo con estos resultados publicados, evidencia contundente para no recomendar dichos esquemas.

Por otro lado, el análisis de nuestros casos nos brinda la pauta para considerar que la vigilancia o el tratamiento de la enfermedad de base debe tomarse en cuenta de manera muy juiciosa, sobre todo, ante presentaciones multicéntricas y variantes histológicas de células plasmáticas, en las que es preferible el tratamiento sistémico agresivo, puesto que el análisis de nuestro reporte, brinda evidencia suficiente para demostrar que ante esta histología, la vigilancia o el tratamiento de base no deben de ser una opción a considerar por el alto riesgo de complicaciones o incluso de muerte al que están expuestos estos enfermos.

En el rubro referente a condiciones o enfermedades asociadas a la EC, nuestra población analizada presentaba algunas de estas entidades reportadas. De nuestros casos con presentación monocéntrica, 2 pacientes presentaban condiciones asociadas, a expensas de anemia hemolítica autoinmune COOMBs (+) y la otra Lupus Eritematoso Generalizado (*LEG*), curiosamente, ambas con la variante histológica de células plasmáticas. La paciente con *LEG* tuvo un desenlace fatal probablemente debido a que se no se le brindó tratamiento sistémico al momento del diagnóstico de EC.

De los pacientes con EC multicéntrica, 2 de ellos tenían concomitancia con Síndrome de POEMS, 2 de ellos seropositividad para VIH al momento del diagnóstico de EC, 1 paciente con *LEG*, 1 paciente con historia de PTI (*o Trombocitopenia Inmune Primaria*) durante su infancia y sometido a tratamiento inmunosupresor por periodo prolongado, 1 paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de manera concomitante a EC y 1 paciente con diagnóstico clínico y serológico/inmunológico de síndrome de Sjogren primario al momento del diagnóstico de EC.

CONCLUSIONES

En base a los hallazgos revelados por este estudio de investigación en cuanto a aspectos epidemiológicos, características clínico-patológicas y respuesta a los tratamientos instaurados en pacientes con Enfermedad de Castleman en el INCMNSZ, es difícil plantear un estándar de tratamiento y generalizar un método de seguimiento clínico-radiológico en este grupo de enfermos.

Sin duda, el pronóstico ha mejorado con el advenimiento de esquemas de quimioterapia combinada, y evidencia de ello, es la menor sobrevida y la alta tasa de mortalidad con los esquemas antiguos basados en quimioterápicos que incluso ya se encuentran fuera del mercado debido a su alto perfil de toxicidad.

Si bien no existe un régimen estándar para el tratamiento de la EC especialmente multicéntrica y con variante histológica de células plasmáticas, la información reportada en la literatura y la extraída de esta revisión bibliográfica permite dilucidar que los esquemas CHOP y CHOEP ya sea con o sin Rituximab, son más efectivos que otros esquemas alternos.

En el caso de la variante histológica Hialinovascular, el estándar de tratamiento continua siendo la resección quirúrgica siempre que esto sea posible, y en casos selectos de irresecabilidad, los esteroides y/o la quimioterapia combinada neoadyuvante, ofrecen la posibilidad de citoreducción y potencial resecabilidad.

La infección por VIH, hoy en día catalogada como pandemia, debe de alertar a los médicos implicados en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes para contemplar a la EC en el diagnóstico diferencial de adenopatías solitarias o generalizadas y con ello, incrementar la tasa de detección, diagnóstico y tratamiento, de tal manera que la rareza de esta enfermedad vaya perdiéndose progresivamente, con aparición de cohortes cada vez mayores que permitan la obtención de información acerca de esta entidad, su curso clínico y el desarrollo de un potencial estándar de tratamiento a futuro.

Este estudio representa hasta el momento la cohorte más grande en Latinoamérica y México, con lo cual, se abre una línea de investigación que podrá brindar información valiosa derivada del análisis retrospectivo de esta patología en un hospital de concentración en el que el porcentaje de atención de pacientes infectados por VIH y con ello, enfermedades asociadas, continua en incremento día con día.

ANEXOS

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN		
VARIABLE	MONOCENTRICA (n=6)	MULTICENTRICA (n=12)
Edad (años)	36 (23-56)	36.5 (17-86)
Sexo (H:M)	(2:4)	(8:4)
Síntomas sistémicos	Si (3 casos)	Si (12 casos)
Variante histológica	HV (4) CP (2)	Mixta (5) [HV+CP] CP (7)
Organomegalia	No (0)	Si (1)
Tratamiento	Qx (4) QT + Qx (1) Tx Enf base (1)	QT (10) Tx Enf base (1) No Tx (1) Qx (0)
Pronostico	Bueno Vivo (4) Finado (1) Desc (1)	Reservado Vivo (7) Finado (3) Desc (2)
Enfs. asociados	LEG (1) AHAI COOMB's + (1)	Sx POEMS (2) VIH (2) LEG (1) PTI (1) LNH (1) Sx Sjogren (1)

Abreviaturas: H: *hombre*, M: *mujer*, HV: *hialinovascular*, CP: *células plasmáticas*, Qx: *cirugía*,
QT: *quimioterapia*, Tx Enf base: *tratamiento de enfermedad de base*,
LEG: *Lupus eritematoso generalizado*, AHAI: *Anemia hemolítica autoinmune*
PTI: *Purpura trombocitopenica idiopática o Trombocitopenia inmune primaria*
LNH: *Linfoma No Hodgkin*, Sx Sjogren: *Síndrome de Sjogren primario*

Características de los pacientes con Enfermedad de Castleman Monocéntrica

n	Edad al Dx (anos)	Sexo	Sitio anatómico	Variante histológica	Tratamiento	Seguimiento	Status
1	45	Masc	Hilio pulmonar izquierdo	HV	Qx	10 meses	VSE
2	23	Masc	Retroperitoneo	HV	Qx	5 meses	VSE
3	36	Fem	Mesenterio (<i>ileon</i>)	CP	QT + Qx	40 meses	Desc
4	36	Fem	Retroperitoneo	HV	Qx	55 meses	VSE
5	24	Fem	Axilar izquierdo	HV	Qx	149 meses	VSE
6	55	Fem	Cuello, lado izquierdo (<i>ganglio</i>)	CP	Tx Enf base	3 meses	Finada

*La paciente 3 tenía AHAI asociada a COOMB's (+), al momento del diagnóstico. Recibió 15 ciclos de MEPP pre-Qx; Continuó MEPP 3 ciclos post-Qx. Perdió seguimiento en el INCMNSZ, con última consulta en 1990.

*La paciente 6 tenía LEG de 11 años de evolución, bajo tratamiento con Metotrexate, Cloroquina e Indometacina. Al momento del diagnóstico de EC (*Dic-2002*) continuo solo con tratamiento de LEG previamente descrito. Falleció en Marzo-2003 por PTT y hemorragia pulmonar

Abreviaturas: HV: *hialinovascular*, CP: *células plasmáticas*, Qx: *cirugía*, VSE: *vivo sin enfermedad*, Desc: *desconocido*
 QT: *quimioterapia*, Tx Enf base: *tratamiento de enfermedad de base*,
 LEG: *Lupus eritematoso generalizado*, AHAI: *Anemia hemolítica autoinmune*
 MEPP: *Mostaza nitrogenada, Etopósido, Platino, Prednisona*. PTT: *Purpura Trombotica Trombocitopenica*

Características de los pacientes con Enfermedad de Castleman Multicéntrica

n	Edad al Dx	Sexo	Sitio anatómico	Variante Histológica	Síntomas	Alt. Laboratorio	Enf. Asociadas	Tx	Seguim	Status
1	49	Masc	Cuello, inguinal Hígado	Mixta (HV + CP)	PP, fiebre Ascitis	Alb ↓, Glob ↑ EFP sin monoclonalidad	Ninguna VIH (-)	CHOP-14 (6 ciclos) + Talidomida (10 meses)	54 m	VSE
2	36	Fem	Cuello, hígado linf. Gralizada Bazo	Mixta (HV + CP)	PP, fiebre Sx nefrótico neuropatía periférica hepatomegalia esplenomegalia	Glob ↑	Sx POEMS VIH (-) VHC (-) VHB (-) VHS-8 (-)	CHOEP (6 ciclos) + CFM/PDN (5 ciclos)	42 m	VSE
3	48	Fem	Cuello, axilar Inguinal	Mixta (HV + CP)	Linfadenopatías sin fiebre o PP	PPD 15 mm (+) Ninguna significativa	LEG Tb latente (Tx c/INH 6m)	Tx Enf. Base PDN + AZA	76 m	VSE
4	62	Masc	Cuello, axilar Mediastino Retroperitoneo	CP	Linfadenopatías PP, Sx hemorrágico	Plts ↓, AMO normal	Ninguna	MPDN inicial (3 bolos) + R-CHOP (3 ciclos)	7 m	VSE
5	37	Masc	Cuello, inguinal vertebras, piel	Mixta	Linfadenopatías lesiones blásticas vert. hiperpigmentación piel	EFP c/patrón monoclonal (IgG-κ) AMO normal	Sx POEMS Tb latente (Tx c/INH 6m) VIH (-)	R-CHOP (6 ciclos)	19 m	VSE
6	86	Masc	Cuello, abdomen Mediastino Retroperitoneo	Mixta (HV + CP)	Ascitis, anasarca Sin fiebre o PP	Alb ↓, ANA's 1:1280 (+) a-SSA y a-SSB (+) VIH (-), VEB (-), VHS-8 (-)	Sx Sjogren	Rituximab (6 ciclos)	6 m	VSE

7	24	Masc	Cuello, axilar	CP	Linadenopatía cervical y axilar, sin fiebre o PP	AMO normal VCN normales EFP sin monoclonalidad VHS-8 (+) en ganglio	VIH (+), bajo Tx c/Truvada + EFV	R-EPOCH (6 ciclos)	33 m	VSE
8	47	Masc	Cuello	CP	Linfadenopatía cervical Fiebre	Pancitopenia AMO c/hemofagocitosis VHS-8 y VEB (+) en ganglio	VIH/SIDA C3	Ninguno	No	FAD
9	17	Masc	Retroperitoneo inguinal bilateral	CP	Linfadenopatías, fiebre PP	VIH (-), VEB (-), VHS-8 (-) PPD y BAAR (-), Brucella (-) AMO normal	PTI en infancia (Uso previo de CFM, VCR, PDN, Rituximab)	CHOP-21 (6 ciclos) Mto c/PDN+AZA	72 m	VSE
10	30	Masc	Cuello, supraclav. mediastino c/ Sx Vena Cava	CP	Linfadenopatías, PP derrame pleural bilat. vasculitis cutánea Sx Vena Cava Superior sin fiebre	Glob ↑, Cels LE (+) VIH (-) en 3 ocasiones	Sarcoma de Kaposi primario cutáneo	MOPP (6 ciclos) s/resp	49 m	FCE
11	33	Fem	Mediastino, abdomen retroperitoneo	CP	Fiebre, PP	Alb ↓, Glob ↑, VIH (-) EFP sin monoclonalidad	Ninguna	MEPP Inicio NOV- 1988	Irreg Desc	Desc
12	20	Fem	Cuello, epitróclea bilateral, sin otros sitios afectados	CP	Fiebre, PP 26 kg, Poliartritis	Alb ↓, Glob ↑, Anemia, DHL ↑, VIH (-), ANA's (-)	LNH centroblastico de Bazo, diagnosticado posterior al Dx de EC	EVA (1 ciclo) MACOP-B (6 ciclos)	9 m	FCE

Abreviaturas: HV: *hialinovascular*, CP: *celulas plasmáticas*, Qx: *cirugia*, VSE: *vivo sin enfermedad*, Desc: *desconocido*
PP: *pérdida de peso*, Alb: *albumina*, Glob: *globulina*, LNH: *Linfoma No Hodgkin*, EFP: *electroforesis de proteinas*,
AMO: *aspirado de medula osea*, DHL: *Deshidrogenasa lactica*, ANA's: *Anticuerpos antinucleares*,
MEPP: *Mostaza nitrogenada, Etopósido, Procarbazina, Prednisona*. FCE: *finado con enfermedad*
MOPP: *Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbazina, Prednisona*. FAD: *finado al diagnostico*
CFM/PDN: *Ciclofosfamida/Prednisona*, CHOP: *Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona*
CHOEP: *Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etopoósido, Prednisona*. AZA: *Azatioprina*, INH: *Isoniazida*
EPOCH: *Etopósido, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Prednisona*. VCN: *Velocidades de conducción nerviosa*

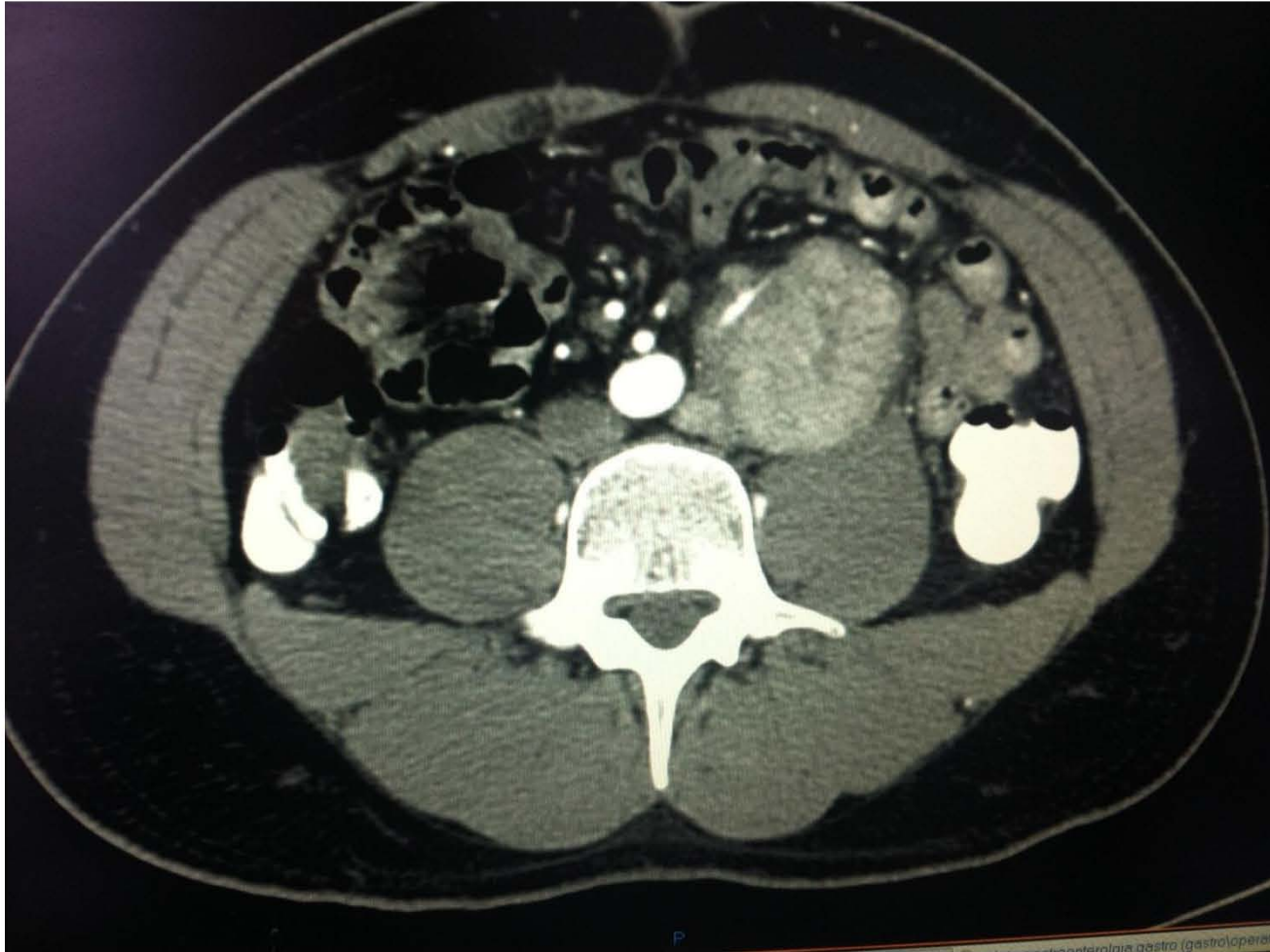
ANEXOS



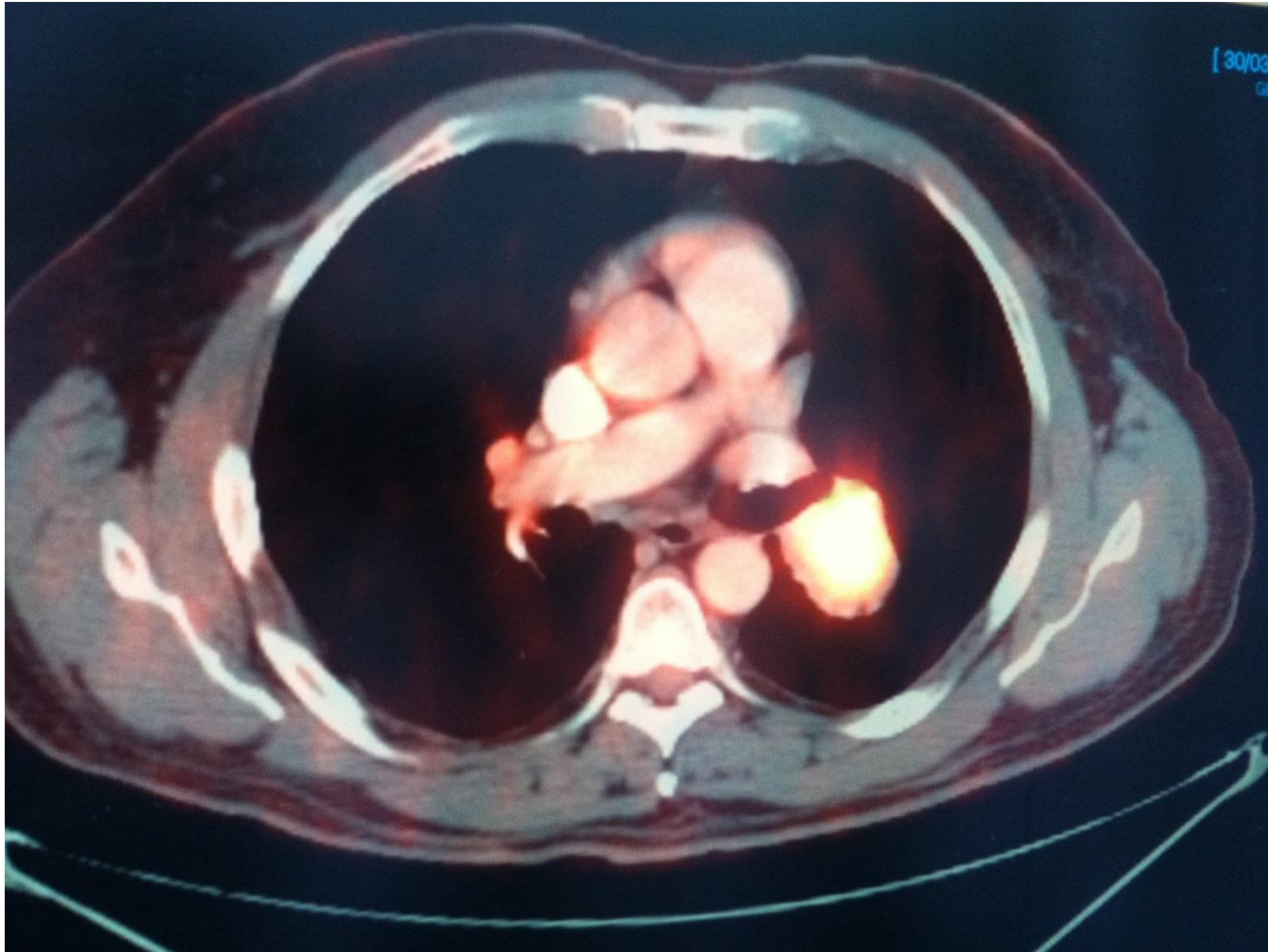
Mujer de 33 años, con EC multicéntrica, variante de células plasmáticas, VIH negativo. Inició abordaje diagnóstico por fiebre de origen desconocido y adenopatías generalizadas. Se observan múltiples adenopatías a nivel cervical. El diagnóstico se realizó mediante biopsia de ganglio axilar, con aspirado de médula ósea sin anomalías.



El mismo caso, con corte a nivel de tórax superior que evidencia múltiples adenopatías a nivel axilar bilateral, predominantemente de lado derecho.



Masculino de 24 años, con EC monocéntrica, variante Hialinovascular, VIH negativo. Inició abordaje diagnóstico por hidronefrosis izquierda, sin fiebre u otros síntomas constitucionales. Se realizó resección quirúrgica de tumoración intraabdominal, con diagnóstico de EC Hialinovascular.



Masculino de 56 años, con EC monocéntrica, variante Hialinovascular. Inició abordaje diagnóstico por detección incidental de tumor parahiliar izquierdo en radiografía de tórax, complementándose con PET-CT ante sospecha de neoplasia pulmonar, cursando clínicamente asintomático. Se realizó resección quirúrgica con diagnóstico de EC Hialinovascular.



El mismo caso, con evidencia de lesión hipermetabólica parahiliar pulmonar izquierda. Posterior a resección quirúrgica completa el paciente se mantuvo en seguimiento y asintomático.

REFERENCIAS

1. Castleman B., Towne V. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med.* 1954;250:1001-5
2. Tung KS, McCormack LJ. Angiomatous lymphoid hamartoma. Report of five cases of literature. *Cancer* 1967;20:525-536
3. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol.* 2005; 129: 3-17
4. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hiperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4):822-830
5. Dham A, Peterson B. Castleman disease. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:354-9.
6. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16(4): 236-246
7. 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;29:670-683
8. Isaacson PG. Castleman's disease. *Histopathology* 1989;14:429-432
9. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-1367
10. Katano H, Sata T. An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 1999;38:221-222
11. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70:969-977
12. Frizzra G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-364
13. 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 review of the literature. *Cancer* 1999;85:706-717
14. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-662

15. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin 6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61
16. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-391
17. Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010;116(22):87-142
18. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21(6):285-299
19. Meador TL, McLarney JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(1):115-118
20. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009;22(4):589-599
21. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, Rupard E, Roach M. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010;138(5):1239-1241