



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y SU IMPORTANCIA  
DIAGNÓSTICA EN ODONTOLOGÍA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

LUIS ADRIÁN MARTÍNEZ GALINDO

TUTOR: Mtro. EDMUNDO SANTOS JAIMES



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.

Primeramente, a la UNAM le agradezco por haber sido mi segundo hogar, por otorgarme la oportunidad de tener un desarrollo tanto académicamente como culturalmente, así como permitirme cosechar éxito profesional en mi vida.

A mi amada Facultad de Odontología por abrirme las puertas de sus aulas, de sus instalaciones, por poder brindarme la oportunidad de poder servir a mi país en el área de la salud desde las clínicas hasta en el servicio social a través de brigadas comunitarias y por darme las herramientas para desarrollarme profesionalmente.

A mis profesores por haberme compartido sus conocimientos y su tiempo para poder aprender de ellos, de sus aciertos y de sus errores, por haber sido formadores y ayudarme a llegar al punto en el que ahora estoy.

Al Dr. William Jasso, por haberme dado la oportunidad de abrirme camino en el ámbito laboral dentro de esta carrera y por su comprensión en este proceso.

A mi tutor de esta tesina, el Mtro. Edmundo Santos, por darme la oportunidad de trabajar a su lado, por compartir su tiempo y sus conocimientos en el desarrollo de este trabajo.

A mis amigos y personas especiales en mi vida, que me abrieron las puertas de su vida y de su corazón, por todos los momentos buenos y malos que tuve el honor de compartir y vivir con ustedes, por estar y hacerse presentes en mi vida y que, por ende, me permitieron crecer como ser humano.

A mi pareja por ser una bendición y un regalo en mi vida, por estar siempre apoyándome y entenderme en todo, por su cariño, por su entrega y su amor incondicional, por no dejar de creer en mí, por verme como un ser capaz de lograr lo que sea y por elegir acompañarme en este camino llamado vida.

A mi familia, por su ejemplo y su sabiduría, por permitirme disfrutarlos y tenerlos y por su apoyo incansable en cada decisión y proyecto que he tomado, por ese irrompible vínculo de amor en el cual me siento afortunado de formar parte, y el cual forma parte de mí ser.

A mi hermano, por ser mi brazo derecho, por todas sus enseñanzas, por ser mi compañero de toda la vida, por ser mi mejor amigo y no dejarme caer, por ser la persona más solidaria que conozco y por acompañarme durante todo mi trayecto tanto en mi desarrollo profesional como humano.

A mis padres por dar siempre lo mejor de ellos, por impulsarme a alcanzar mis sueños, por nunca dejar de creer en su niño, por que cada día desde que nací hasta ahora, jamás han dejado de demostrar su amor infinito, su incondicionalidad, su esfuerzo y su entrega. A ellos les debo la vida y el lugar en el que estoy ahora y el hombre que soy. A mi padre por su ejemplo y su trabajo para lograr lo mejor para mi vida y permitirme ser el hombre líder, apasionado y amoroso que soy. A mi madre por ese enorme corazón, por tu paciencia y dedicación y por ser mi motivación para cada logro en mi vida. Éste triunfo es nuestro.

Finalmente le agradezco a la vida, y a quien lee este apartado y más de mi tesina, con el que tengo la oportunidad de poder aportar a través de mis experiencias, investigaciones y conocimiento, como profesionalista y como ser humano. Gracias.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO 1 GENERALIDADES.....</b>	<b>9</b>
1.1. Anatomía del nódulo linfático .....	9
1.2. Características histológicas del nódulo linfático .....	11
1.3. Concepto de Enfermedad de Castleman.....	14
1.4. Etiopatogenia .....	14
1.4.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica. ....	15
1.4.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica .....	17
1.5. Perfil epidemiológico .....	23
<b>CAPÍTULO 2 CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....</b>	<b>27</b>
2.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica .....	30
2.1.1. Variante hialino-vascular.....	31
2.1.2. Variante de células plasmáticas .....	32
2.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica.....	33
2.2.1. Asociado a VHH-8 .....	36
2.2.2. No asociado a VHH-8 .....	37
2.2.2.1. Idiopática.....	38
2.2.2.2. Asociado a Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos)	39
<b>CAPÍTULO 3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS .....</b>	<b>40</b>
3.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica .....	41
3.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica.....	44
3.2.1. Variante hipervascular .....	45
3.2.2. Variante de células plasmáticas .....	46
3.2.3. Variante mixta .....	47
3.3. Diagnósticos diferenciales histopatológicos. ....	47
<b>CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO Y SU IMPORTANCIA ODONTOLÓGICA</b>	<b>50</b>
4.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica .....	55
4.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica.....	58
4.2.1. Asociada a VHH-8 y VIH positivos.....	58

4.2.2. Asociada VHH-8 positivo y VIH negativos .....	59
4.2.3. Idiopática .....	59
4.3. Presentaciones específicas de la Enfermedad de Castleman.....	61
4.3.1. Pénfigo Paraneoplásico .....	61
4.3.2. Síndrome POEMS .....	65
4.3.3. Síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis de reticulina y organomegalia).....	66
4.3.4. Diagnóstico diferencial.....	69
<b>CAPÍTULO 5 ENFERMEDADES RELACIONADAS A LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. ....</b>	<b>70</b>
5.1. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).....	70
5.1.1. Virus Herpes Humano 8 (Virus Herpes Asociado a Sarcoma de Kaposi).....	71
5.2. Linfomas (No Hodgkin y Hodgkin).....	73
5.3. Enfermedad de Rosai-Dorfman .....	75
5.4. Enfermedad Asociada a IGg4 .....	76
<b>CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO.....</b>	<b>79</b>
6.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica .....	79
6.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica asociada al VHH-8. ....	81
6.3. Opciones terapéuticas para Enfermedad de Castleman Multicéntrica Idiopática .....	84
6.3.1. Manejo clínico para Síndrome TAFRO .....	88
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>90</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>92</b>

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Castleman es un raro trastorno linfoproliferativo que describe un grupo de desórdenes heterogéneos con características histopatológicas comunes de los nódulos linfáticos en el contexto de linfadenopatía de origen no neoplásico.<sup>1</sup>

Se manifiesta típicamente como la proliferación de un único nódulo linfático o región de nódulos linfáticos y los nombres dados de manera más descriptiva nos permiten entender mejor a esta enfermedad: Hiperplasia nodular gigante, que se refiere a la presentación clínica de adenomegalia significativa e hiperplasia nodular angiofolicular, que nos indica que visto histológicamente es un agrandamiento de los nódulos linfáticos que tiene como característica una hiperplasia del tejido linfoide y los vasos sanguíneos.<sup>1</sup>

En 1954 el Dr. Benjamin Castleman fue el primero en describir a esta enfermedad rara y enigmática del cual se tomó su nombre, esta enfermedad ha sido capaz de llamar la atención de la comunidad médica y en específico investigadores gracias a su difícil diagnóstico y su correlación con otras enfermedades.<sup>1, 25</sup>

La podemos clasificar de acuerdo con lo analizado en los hallazgos histopatológicos de los nódulos afectados:

1. Hialino-vascular
2. Hipervascular
3. Rico en células plasmáticas

El primero lo podemos encontrar en la enfermedad unicéntrica, mientras que el segundo y tercero los podemos encontrar principalmente en pacientes con

enfermedad multicéntrica y se pueden encontrar características hipervasculares y plasmáticas mezcladas.<sup>1, 20</sup>

La enfermedad se presenta clínicamente como de naturaleza unicéntrica o multicéntrica. En la variante unicéntrica, los pacientes tienen enfermedad localizada en la cual, se ve afectado un solo nódulo linfático, presentándose agrandado, a un grupo de nódulos de forma adyacente en una sola región, comúnmente involucrados tanto en el tórax como en el mediastino, los pacientes con la variante unicéntrica generalmente son asintomáticos y presentan resultados clínicos favorables, una resección quirúrgica en su mayoría curativa y limitada morbilidad.<sup>28</sup>

Por otro lado, en la variante multicéntrica de Castleman, se presenta una linfadenopatía difusa que no solo afecta a uno, sino a varios grupos de nódulos linfáticos y que además presenta síntomas inflamatorios de manera sistémica.<sup>1, 3, 28</sup>

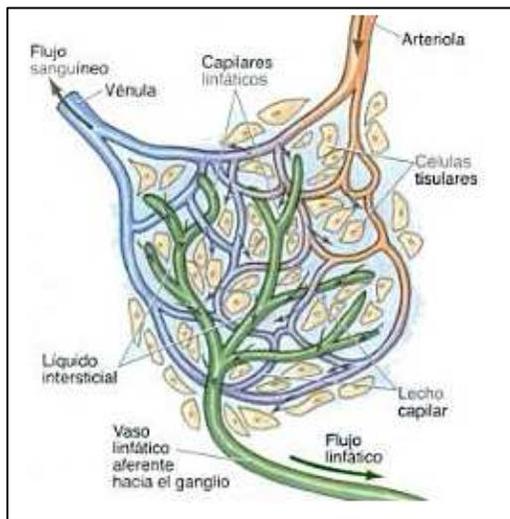
## **OBJETIVO**

Reconocer las características clínicas e histopatológicas de las diferentes variantes de la Enfermedad de Castleman con la finalidad de identificarla en nuestra profesión como cirujanos dentistas, para un buen manejo clínico del paciente y su tratamiento posterior.

## CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

### 1.1. Anatomía del nódulo linfático

El sistema linfático se origina en los capilares linfáticos, que se encuentran dentro de los espacios intersticiales, donde convergen los capilares sanguíneos para formar vénulas, recogiendo el líquido intersticial drenado, para que de esta forma pueda converger en el resto de los capilares linfáticos y de esa manera poder formar vasos linfáticos más grandes, similares a las venas en su estructura, si bien de paredes más largas y con más válvulas. A intervalos variables en dichos vasos hay estructuras de tejido linfático, los nódulos linfáticos (fig. 1).<sup>18</sup>



Los nódulos linfáticos son órganos encapsulados que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos, repartidos por todo el organismo.

Dentro del cuerpo humano existen entre 500 y 1000 nódulos linfáticos. Todo vaso linfático debe pasar por un nódulo antes de desembocar en el torrente sanguíneo.<sup>18</sup>

Figura 1 Capilares Sanguíneos y linfáticos.

Los vasos aferentes entran por la parte convexa del nódulo, saliendo por el hilio las venas y los vasos eferentes. Por éste mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del nódulo a través de trabéculas.<sup>18</sup>

En general, los nódulos se reúnen formando cadenas nodulares, aunque en ocasiones pueden aparecer nódulos solitarios, como el nódulo preauricular o el nódulo tibial anterior. Teniendo en cuenta su localización podemos distinguir entre nódulos superficiales, nódulos colectores y nódulos colectores y nódulos profundos.<sup>18</sup>

Hay 3 tipos de células funcionales en el nódulo linfático:

- a) Las células linfoides, que son los linfocitos de todos los tipos y subtipos, que la mayor parte entra por la vía sanguínea, aunque una pequeña parte lo hace por el vaso linfático aferente dependiente de un determinado tejido.
- b) Las células inmunológicas accesorias, que comprenden diversos macrófagos, tanto los que realizan la función de presentación de antígeno como los que fagocitan partículas.
- c) Las células del estroma, que no poseen una función inmunológica activa, entre las que se encuentran las células endoteliales linfáticos y vasculares y los fibroblastos.<sup>18</sup>

El nódulo linfático es un órgano de morfología arriñonada con una cápsula fibrocolagenosa desde la cual se extienden trabéculas fibrosas hacia el interior del nódulo para formar un armazón de soporte (fig.2).<sup>18</sup>

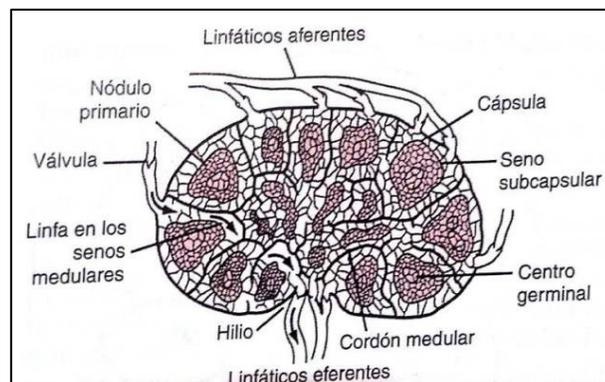


Figura 2 Estructura de un nódulo linfático.

La superficie convexa del nódulo está penetrada por vasos linfáticos aferentes, mientras que en el hilio se encuentra el vaso linfático eferente que transporta la linfa hacia los vasos linfáticos colectores de mayor tamaño.<sup>18</sup>

A su vez, estos vasos linfáticos drenan en nódulos más proximales o en cadenas de nódulos antes de entrar en la sangre, ya sea a través del conducto torácico o del conducto linfático derecho.<sup>18,19</sup>

## 1.2. Características histológicas del nódulo linfático

El nódulo consta de una corteza y una médula. La corteza contiene a los folículos, algunos de los cuales presentan centros claros germinales, y a las zonas parafoliculares o zonas T. Los folículos sin centros germinales son los folículos primarios y los que los tienen son los secundarios. Los folículos son áreas ricas en linfocitos B (fig. 3).<sup>17</sup>

Los folículos primarios contienen de forma predominante linfocitos B maduros en reposo que, no han sido estimulados recientemente por antígenos. Los centros germinales, que aparecen en respuesta a la estimulación por antígenos proteicos dependientes

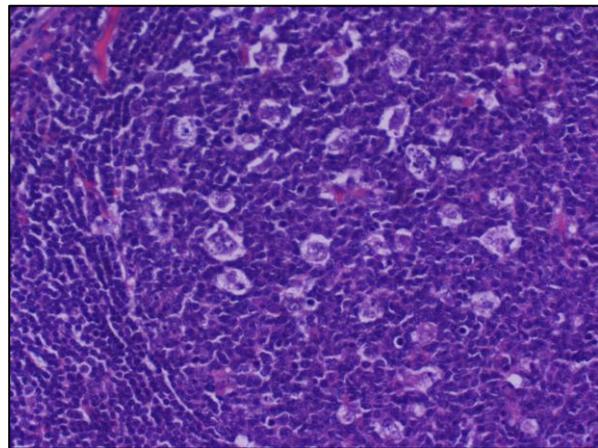


Figura 3 Corteza y paracorteza.

de células T cooperadoras, contienen numerosos linfocitos B estimulados y dan lugar a anticuerpos con una alta afinidad por el antígeno.<sup>15</sup>

Las células dendríticas foliculares localizadas en el centro germinal son las que muestran los antígenos sobre su superficie y activan de forma selectiva a las células B. Las células plasmáticas completamente desarrolladas, pueden

emigrar fuera de los nódulos linfáticos a otros tejidos. El centro germinal posee varios tipos celulares; centrocitos, centroblastos, células reticulares y macrófagos. Los centrocitos son mayores que los linfocitos pequeños, el citoplasma es abundante, el núcleo es mayor, más indentado y de cromatina más laxa.<sup>17, 18</sup>

El nucléolo es visible, pero poco prominente. Los centroblastos son aún mayores, de citoplasma basófilo, núcleo redondeado, cromatina finamente granular y múltiples nucléolos de mediano o pequeño tamaño de localización central o marginal. Las células reticulares dendríticas son elementos fusiformes y estrellados que forman una trama en la que se suspenden las células centrofoliculares.<sup>17</sup>

Los macrófagos son elementos histiocitarios fagocíticos que contienen restos celulares. Son muy característicos de los centros germinales a los que proporcionan un aspecto de cielo estrellado. De forma ocasional podremos identificar en los centros germinales linfocitos maduros, células plasmáticas e inmunoblastos (fig. 4).<sup>17</sup>

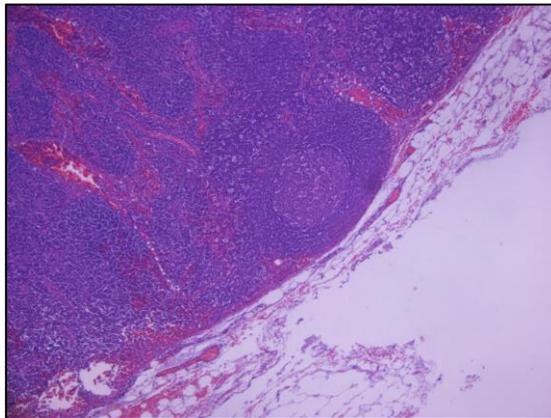


Figura 4 Corteza, paracorteza, cápsula y centro reactivo con macrófagos (H&E).

La zona medular contiene linfocitos, histiocitos mononucleares entre los sinusoides linfáticos y vasculares, así como inmunoblastos en escasa proporción y abundantes células plasmáticas). En la médula o cordones medulares es donde se forman las células plasmáticas bien directamente o a partir de precursores de los centros germinales (fig. 5).<sup>17</sup>

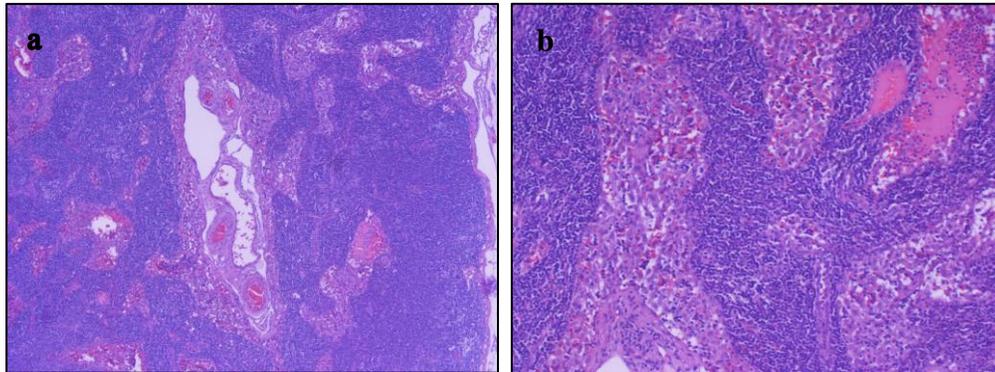


Figura 5 a) Médula del nódulo linfático, b) Cordones y senos medulares.

Por último, describiremos la zona paracortical. En esta zona identificaremos los linfocitos T que se localizan entre los folículos. La mayor parte corresponden a linfocitos T cooperadores (CD4+), entremezclados con células (CD8+ supresores), relativamente escasos.<sup>17</sup>

Las células reticulares dendríticas identificadas en la zona paracortical presentan los antígenos a los linfocitos T. Estas células dendríticas son grandes con núcleo grande y atípico con pliegues y hendiduras prominentes. La cromatina es fina y el nucléolo es poco visible.<sup>17</sup>

El citoplasma es abundante, claro y de bordes mal definidos. Por último, a este nivel, identificaremos las llamadas vénulas epitelioides o postcapilares, se trata de vasos tapizados por células endoteliales prominentes de núcleo grande redondeado con nucléolo pequeño visible. Su función es actuar como barrera entre la sangre y el parénquima linfático.<sup>17</sup>

### 1.3. Concepto de Enfermedad de Castleman

El término “Enfermedad de Castleman” nos incluye muchos trastornos de carácter linfoproliferativo diferentes, con variedad en su patogénesis derivada de alguna enfermedad subyacente y, por lo tanto, diferentes resultados clínicos.<sup>1</sup>

Este concepto incluye enfermedades tanto multicéntricas como unicéntricas con sintomatología sistémica que va desde nula o limitada, hasta sintomatología considerable o significativa, respectivamente.<sup>25</sup>

Es de suma importancia recalcar que las características histopatológicas que han sido halladas en las diferentes formas de la Enfermedad de Castleman tienen muchas variantes y en su mayoría, no son específicas, esto se debe a que son observadas en diferentes grados dentro de las diversas variantes clínicas de esta enfermedad y en contextos reactivos (ya sean autoinmunes o infecciosas) o bien malignos (linfoma).<sup>1, 28</sup>

En consecuencia, el diagnóstico clínico de forma específica y precisa de la Enfermedad de Castleman demanda una correlación tanto clínica como patológica de manera cuidadosa y completa<sup>1, 7, 25, 28</sup>.

### 1.4. Etiopatogenia

La etiología y la patogénesis de la Enfermedad de Castleman es diversa y multifactorial, existen muchas preguntas acerca de ésta enfermedad que aún no son contestadas, la persistencia de la arquitectura del nódulo linfático en la mayoría de los casos y los hallazgos reactivos de la variedad de células plasmáticas y las variedades intermedias nos llevan a interpretarlo como un proceso nodular infeccioso o de carácter inflamatorio, que se manifiesta en dos

formas que pueden ser llamadas fases cronológicas o en diferentes expresiones debido a diferentes respuestas del huésped.<sup>12</sup>

La Enfermedad de Castleman (EC) habla de un grupo heterogéneo de trastornos que se encuentran definidos por características histopatológicas compartidas de nódulos linfáticos, que involucran centros germinales atróficos o hiperplásicos, células dendríticas foliculares prominentes, hipervascularización, linfoproliferación policlonal o plasmocitosis polítipica.<sup>12</sup>

Además, estas características histopatológicas no sólo se dan en la Enfermedad de Castleman, si no de igual manera se pueden presentar en otras enfermedades, lo que complica aún más el diagnóstico, cada subtipo de EC tiene diferencias en sus causas, características clínicas, tratamientos y resultados.<sup>28</sup>

#### 1.4.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica.

**Etiología:** Se han propuesto como mecanismos etiológicos de la ECU (Enfermedad de Castleman Unicéntrica) todos son ya sea de carácter inflamatorio viral, reactivos y neoplásicos.<sup>12</sup>

Argumentando en contra de la hipótesis viral, la evidencia hallada nos demuestra que el origen de la ECU sea neoplásico, esto debido a que la ECU es una de las causas más comunes de pénfigo paraneoplásico junto con el linfoma no Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.<sup>12</sup>

Un estudio realizado de trastornos linfoproliferativos encontró que hay un número más grande de folículos pequeños en los nódulos linfáticos de la ECU, y que estos a su vez tienen una proliferación baja anormal, esto puede ser

observado en el linfoma folicular, por lo que investigadores han concluido que puede ser que haya más cambios neoplásicos debidos a este descubrimiento.<sup>12</sup>

Hay muchas teorías que tienen una base en el estímulo antigénico repetido sobre los linfocitos B nodulares, como una respuesta a algún agente etiológico el cual se desconoce con exactitud, lo más aceptado es una sobreproducción anormal de IL-6 por los linfocitos B de la zona del manto.<sup>12</sup>

En los pocos casos que han sido reportados de Castleman Unicéntrica, en los que se ha visto sintomatología sistémica, hay una posibilidad de que la citocina efectora sea la interleucina IL-6, que es lo que impulsa los síntomas de índole sistémica. La IL-6 es un inductor de la proliferación de células B, lo que la convierte en el agente causal de la sintomatología general de muchas enfermedades sistémicas inflamatorias, así como su intervención en la regulación de los niveles de hierro sérico que es causa de anemia en varias enfermedades crónicas, por lo que se sospecha, juega un papel fundamental en la EC. Pero no se ha demostrado como tal, que los niveles de IL-6 no se han estudiado sistemáticamente, y también hay muchos más casos asintomáticos de ECU.<sup>28, 36</sup>

Tanto las características patológicas como los datos experimentales en conjunto, nos indican que como factor etiológico existe una proliferación tipo clonal de CDF (Células Dendríticas Foliculares) que son las encargadas de formar complejos con anticuerpos y se encuentran en los centros germinales de los folículos linfocíticos, y también sugieren que sea el tipo de célula patológica en la ECU. De hecho, estudios moleculares recientes demostraron clonalidad en las células estromales en la enfermedad de Castleman vascular hialina, y sugirieron que la alteración genética en las células estromales,

incluidas las células foliculares dendríticas, puede ser la causa subyacente de la enfermedad.<sup>12</sup>

La evidencia que más ha convencido, sin embargo, para la hipótesis neoplásica proviene de un estudio más amplio que utilizó métodos de reacción en la metilación específica de la cadena de la polimerasa convencionales, todo esto con el objetivo de evaluar la monoclonalidad dentro del tejido del nódulo linfático con ECU.<sup>12</sup>

Los científicos sugieren que gracias a las mutaciones que son adquiridas en estas células estromales, pueden ser el origen de la ECU, sin embargo, aún se requieren de muchos estudios de manera adicional para darle mayor hincapié a esta hipótesis.<sup>12</sup>

#### 1.4.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica

##### **Asociado a VHH-8**

**Etiología:** El agente etiológico es el virus del herpes humano-8 (VHH-8), la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o alguna otro tipo de inmunodeficiencia permite que el virus VHH-8 deje de estar “bajo control” de la inmunidad del huésped, esto conlleva a que el virus se pueda replicar en los plasmoblastos de los nódulos linfáticos y por lo tanto da la alerta para que haya una liberación de citocinas, lo que en consecuencia, provoca la sintomatología tanto clínica como patológica.<sup>12, 24</sup>

**Tipo Celular:** El VHH-8 infecta tanto a los plasmoblastos como a las células B por igual, y estas células que se encuentran infectadas por este virus son detectadas a través de la tinción inmunohistoquímica del nódulo linfático afectado.<sup>24</sup>

Por otra parte, las células T periféricas, incluida la memoria de células efectoras polifuncionales CD8, de igual manera se han relacionado con la patogénesis de la Enfermedad de Castleman asociado a este virus.<sup>12</sup>

**Citocinas Efectoras:** La sintomatología observada en la ECM asociada al VHH-8, y la proliferación de células B se deben a el rol determinante que juegan la IL-6 humana y la IL-6 viral (vIL-6).<sup>12</sup>

Hay mucho mayor probabilidad de que una mayor cantidad de células pueda ser afectada gracias a la IL-6 viral que la IL-6 humana, esto se debe a que la vIL-6 puede unirse mecánicamente a su receptor sin necesidad de un correceptor como la IL-6 humana. La interleucina 6 viral (vIL-6) está codificada por el virus del herpes humano 8 (HHV8), por lo tanto, al menos en teoría, vIL-6 puede estimular cada célula en el cuerpo humano.<sup>12, 37</sup>

### **Negativo a VHH-8**

La investigación dedicada a la EC dio una vuelta radical en cuanto al enfoque de estudio de la ECM cuando se le asoció la infección por el VHH-8 por vez primera en el año de 1994. Tanto fue así que, hasta los años más reciente fue que se ha empezado a reconocer que hay un número significativo de pacientes con ECM que son negativos al VHH-8.<sup>12</sup>

Por lo tanto, se le ha dedicado menos a estos a la investigación de estos pacientes a pesar de tener una incidencia similar, y la causa es que es menos conocido. En la subclasificación siguiente se explica la comprensión etiológica actual de la ECM VHH-8 negativo, que a su vez tiene una subdivisión ECM asociado a POEMS y ECM idiopática.<sup>12</sup>

## **Asociado a POEMS**

**Etiología:** Existe la hipótesis de que la producción de citocinas con base a las células plasmáticas monoclonales deleciones o traslocaciones, que son mutaciones genéticas, son la posible causa de la ECM asociada a POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M monoclonal y manifestaciones cutáneas S, del inglés skin), la radiación a un plasmacitoma que se encuentra aislado puede llegar a ser curativa, esto si destacamos la función principal de la población de la población de células plasmáticas monoclonales dentro de la patogénesis del Síndrome POEMS.<sup>12, 38</sup>

**Vías de señalización/ Citocinas Efectoras:** La citocina que tiene una mejor relación con la actividad de la enfermedad es la citocina VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), sin embargo, hay otras citocinas que se han propuesto de acuerdo a la sintomatología del Síndrome POEMS, como la IL-6, IL-12, el factor de necrosis tumoral  $-\alpha$  y el factor de crecimiento transformante- $1\beta$ , que pueden contribuir ya que el bloqueo del VEGF ha dado resultados clínicos mixtos.<sup>12</sup>

## **Idiopática**

**Etiología:** Se desconoce la causa de la ECM idiopática (ECMi). Se cree que los diversos procesos que provocan una desregulación inmunológica, aunado a una vía común de aumento de las mismas citocinas, puede que provoquen la ECMi en diferentes pacientes, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y la superposición de irregularidades clínicas y patológicas con algunos otros tipos de trastornos de carácter inmunológico.<sup>12</sup>

Se han clasificado dos subgrupos de pacientes recientemente con ECMi, asociados a Síndrome TAFRO que significa trombocitopenia (T), anasarca (A),

fiebre (F), fibrosis de reticulina (R) y organomegalia (O) o no asociados a TAFRO, que, a su vez, pueden ser la representación de diversos factores etiológicos.<sup>13</sup>

Se han propuesto 4 hipótesis para explicar la etiología controladora de la patogénesis de la ECMi, de acuerdo con la CDCN (Castleman Disease Collaborative Network).<sup>40</sup>

*Hipótesis Autoinmune:* Las enfermedades autoinmunes tienden a mostrar características histopatológicas y clínicas que se asemejan en demasía a la ECMi. Esta hipótesis dice que la ECMi se debe a los anticuerpos autorreactivos, que originan la liberación de citocinas. Por ejemplo, la gran mayoría de los nódulos linfáticos de pacientes que son diagnosticados con Artritis Reumatoide, y el 15-30% de los mismos en pacientes que presentan Lupus Eritematoso Sistémico tienen características en su histopatología de la EC.<sup>12, 40</sup>

Los pacientes con ECMi han respondido a tratamientos utilizados para este tipo de enfermedades autoinmunes, como ciclosporina o terapia anti IL-6, ya que el 30% de los casos documentados de ECMi hallaron anticuerpos y autoinmunidad. Aun así, no se tiene claro si estos anticuerpos formados son el factor responsable principal de la ECMi, o si son un factor secundario a una causa primaria de este padecimiento.<sup>9, 12, 36</sup>

*Hipótesis Autoinflamatoria:* la ECMi puede ser originada por mutaciones en la línea germinal en los genes que son los encargados de regular la inflamación. Esto con base a que ha habido casos reportados de mutaciones en la línea germinal de ECMi, como mutaciones en el gen de la fiebre mediterránea, también polimorfismos en el gen receptor IL-6, lo que significa que puede

haber un aumento de la IL-6. Sin embargo, estas asociaciones requieren mucho mayor investigación y análisis funcional.<sup>9,12</sup>

*Hipótesis Neoplásica:* Esta hipótesis plantea el hecho de que la ECM idiopática se debe a mutaciones oncogénicas que han sido adquiridas. Los pacientes con ECMi tienen mayor incidencia de malignidad, además de que sus características clínicas e histopatológicas se superponen a las de un linfoma. Se ha detectado monoclonalidad en el nódulo linfático en 4 casos de ECM idiopática.<sup>12</sup>

*Hipótesis Patógena:* Aquí se plantea la posibilidad de que la ECMi es causada por algún tipo de infección. Aunque las características tanto clínicas como patológicas de la ECM asociado a VHH-8 y ECM no asociado al VHH-8 son muy similares, hasta el día de hoy, no se ha encontrado un agente patógeno como tal.<sup>12</sup>

Así que han surgido teorías donde se plantea la posibilidad de que algún virus que sea paralelo con el VHH-8 pueda estar siendo implicado en la patogénesis de la ECMi.<sup>12</sup>

**Tipo Celular:** Los tipos de células que son candidatas a ser responsables de la patogénesis de la ECMi o bien de la responsabilidad de la producción de IL-6 son células plasmáticas, monocitos, linfocitos, células endoteliales y células dendríticas foliculares, sin embargo, gracias a que la investigación ha sido muy poca, hasta la actualidad se han visto informes que se contradicen.<sup>12</sup>

Aun a pesar de esta inconsistencia en los mismos, se ha visto cierta evidencia de que las células B juegan un rol patogénico algunas veces. Un pequeño número de pacientes con ECM idiopática ha respondido a la depleción de Células B con rituximab, lo que puede llegarse a decir que con esto las células

B son impulsoras en algunos casos de ECMi. De igual manera, se ha sugerido un papel de las células T en la patogénesis de la ECMi (fig.6).<sup>40</sup>

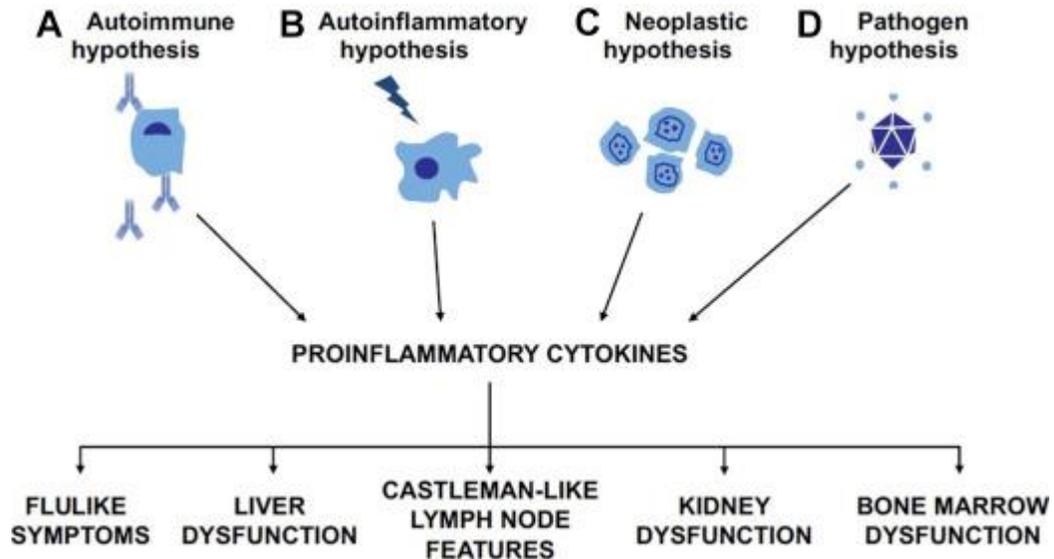


Figura 6 Conductores etiológicos hipotéticos de ECMi.

Es muy claro que en un número considerable de pacientes la IL-6 es suficiente para ser la encargada de la sintomatología, la histopatología y la patogenia de esta enfermedad, está involucrada en trombocitosis, plasmocitosis, producción de proteína en fase aguda por el hígado, hipergammaglobulinemia y activación de células T y macrófagos.<sup>12</sup>

También la sintomatología varía de acuerdo a los niveles de IL-6. Sin embargo, también se cree que otras citocinas u otros factores solubles también puedan dirigir la patogénesis de la ECMi.<sup>9, 12</sup>

También se ha encontrado con que el VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) estaba elevado en 16 de 20 casos. Independientemente de la causa, la activación excesiva de las vías inflamatorias en las células inmunes conduce

a cambios histopatológicos en los nódulos linfáticos y síntomas sistémicos observados en la ECM idiopática.<sup>12, 41</sup>

### 1.5. Perfil epidemiológico

La Enfermedad de Castleman es rara, tiene la misma incidencia en hombres y mujeres, y no hay una predilección racial en esta enfermedad.<sup>14</sup>

En la actualidad no hay una evaluación tan precisa como tal, debido a que hasta el 2016 se publicaron los criterios de diagnóstico, lo que ha permitido que ehaya una mejoría de los datos, sin embargo, la incidencia de la EC es muy variada. Ya que la biopsia de nódulo linfático es esencial para el diagnóstico de la EC, se excluyeron a los pacientes a los que no se les ha sometido a este método de diagnóstico, así como también fueron excluidos los pacientes con VIH, cáncer, lupus y artritis reumatoide.<sup>14</sup>

La forma monocéntrica hialino-vascular es la más común a nivel mundial (90%), ocupando dos tercios aproximadamente de los casos reportados, y la tendencia en cuanto a la edad es muy variada, aunque parece ser que hay una mayor incidencia en pacientes de la tercera década de vida.<sup>14</sup>

La variante de células plasmáticas tiende a prevalecer en pacientes de la sexta década de vida y en pacientes con VIH hay una especial prevalencia (10%).

<sup>42, 14</sup>

Hay 3 subtipos de la EC que tienen distintos factores etiológicos, así que estos se requieren considerar por separado. Estos son ECU, ECM asociado a VHH-8 y ECM idiopática y sus respectivos subtipos.<sup>14</sup>

## Enfermedad de Castleman Unicéntrica

No hay incidencia de edad específica para la ECU, se puede dar tanto en personas jóvenes como en personas de la tercera edad, sin embargo, hay una prevalencia de presentarse a una edad más temprana que la ECM. El 68% de 404 casos que fueron revisados en 2012. La media de edad combinando casos en Estados Unidos y China es de 34 a 40 años de edad y una distribución equitativa entre sexos. No hay números confiables en la actualidad de la población en cuanto a ECU, un número reducido de casos presenta nodos agrupados regionalmente (del 5 al 10%). No hay evidencia suficiente como para decir se trata de una entidad diferente y la prevalencia, el sexo y distribución por edades. Cerca del 95% de los casos de ECU tienen histología hialinovascular, aun así, no existe evidencia suficiente para poder determinar si los subtipos de histología ya sea de células plasmáticas o mixta tienen una diferencia en su epidemiología. La causa de esta enfermedad sigue siendo desconocida, pero se ha encontrado que hay evidencia que podría indicar que es un trastorno clonal (fig.7).<sup>14</sup>

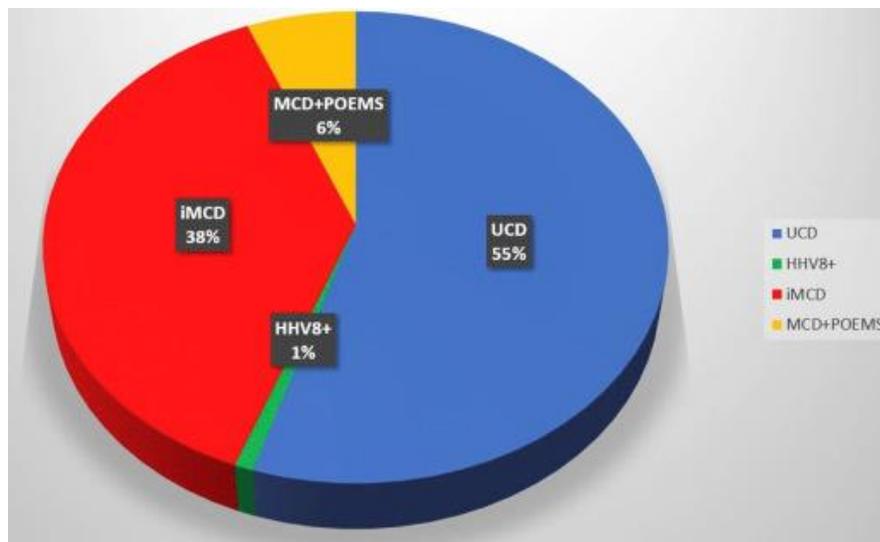


Figura 7 Casos de EC en Beijing, China.

## Enfermedad de Castleman Multicéntrica asociada a VHH-8

Esta variedad de la EC ha sido la más clara en cuanto a definición y, por tanto, la más posible de entender. Por claras razones, este tipo de ECM requiere de infección con VHH-8. Este virus es un rhadinovirus, que es un género que ha dominado la capacidad de piratear genes celulares de sus células anfitrionas y así poderlos incorporar a su vez, dentro de su genoma, inicialmente se le había nombrado herpes virus asociado al Sarcoma de Kaposi (KSHV) y posteriormente se le llamó como VHH-8 (Virus del Herpes Humano 8).

La prevalencia de este virus tiene una heterogeneidad a nivel global que es bastante considerable. La tasa de incidencia del VHH-8 es baja en la mayor parte del mundo, a diferencia de otros miembros de la familia de herpes virus. En el norte de Europa, Sureste de Asia y el caribe la prevalencia es de aproximadamente del 2 al 4%.

Sin embargo, aun a pesar de que hay un mejor entendimiento de este virus, no se tiene claro los métodos en los cuales se transmite el VHH-8. Dado que hay una correlación entre el VHH-8 y el VIH, la población más afectada sea precisamente los pacientes VIH positivos.

Un estudio reveló que los pacientes con ECM asociado a VHH-8 y VIH positivos que se encontraban en terapia antirretroviral altamente activa (HAART) al momento del diagnóstico de ECM, tenían una menor probabilidad de desarrollar el Sarcoma de Kaposi que aquellos que empezaron esta terapia antes mencionada después de que se les diagnosticara con ECM.

Pero para sorpresa de este mismo estudio, en lo que disminuía la incidencia con esta terapia del Sarcoma de Kaposi, la ECM asociada a VHH-8 ha ido en aumento.

## Enfermedad de Castleman Multicéntrica Idiopática

Ya que la causa de este subtipo de EC es aún desconocida, se han buscado diversas causas, inclusive la propuesta de un virus distinto al VHH-8, mecanismos autoinflamatorios e inclusive defectos genéticos en la regulación de la IL-6.<sup>9, 14</sup>

Estos casos de ECMi han variado de acuerdo con la serie de casos, por lo que probablemente hace ver los sesgos de derivación de los especialistas. Hay una mayor prevalencia en los casos que tienen ECM asociado a VHH-8.<sup>14</sup>

La edad media en la que se presenta este subtipo de EC es más antigua si la comparamos con la ECU. La Clínica Mayo y la Universidad de Nebraska informaron que el 32% de los casos con ECM cumplían con los criterios necesarios para el diagnóstico de POEMS. En pacientes cuyo diagnóstico de POEMS era negativo, la edad media fue de 51 años con una proporción casi igual entre hombres y mujeres (51% para mujeres).<sup>14</sup>

Otra revisión de casos en donde hubo 126 casos de ECM, la edad promedio era de 50 años, que resultó ser más alta que la edad promedio de la ECU que resultó de 33.8 años y en el cual también hubo un predominio en hombres (mujeres 38%) en contraste a lo anterior.<sup>14</sup>

## **CAPÍTULO 2 CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La Enfermedad de Castleman se clasifica lo más básicamente posible en 2 tipos, esto es con base a si el paciente presenta una sola adenomegalia (Enfermedad de Castleman Unicéntrica), o de múltiples poliadenopatías (Enfermedad de Castleman Multicéntrica).

La EC tiene como una de sus principales características la modificación de todos los compartimentos estructurales del nódulo linfático, por lo que, de igual manera, desde un punto de vista histológico, se clasifica como hialino-vascular o bien, de células plasmáticas.

Ambas entidades son complejas de entender, además de que presentan muchas diferencias entre ellas, sin embargo, la complejidad también la observamos en la parte clínica. Ha habido mejoras en los métodos para diagnosticar la EC, así como la experiencia adquirida a través del tiempo, pero ya que como hay casos en los que se pueden ver características tanto de ECU, como de ECM, aún hay incertidumbre en cuanto a su clasificación. Aun a pesar de eso, en su mayoría de casos reportados, a grandes rasgos se puede hacer una clasificación general en una de las dos variantes principales (fig. 8).<sup>28</sup>

Figura 8 Características clínico-biológicos y evolutivas de la Enfermedad de Castleman.

	<b>Enfermedad de Castleman unicéntrica</b>	<b>Enfermedad de Castleman multicéntrica</b>
<b>Edad</b>	40 años	Distribución bimodal (30-40 años y 60 años)

Continúa ...

<b>Síntomas</b>	Sintomatología local compresiva Ocasionalmente manifestaciones autoinmunes	Sintomatología general Manifestaciones autoinmunes Asociación con POEMS
<b>Organomegalias</b>	Infrecuente	Muy frecuente
<b>Adenopatías</b>	Línea media (cervicales, mediastínicas, abdominales)	Múltiples estaciones cervicales de forma concomitante
<b>Fiebre</b>	Infrecuente	Muy frecuente
<b>Alteraciones analíticas</b>	En ocasiones anemia, hipergammaglobulinemia, reactantes de fase aguda	Muy frecuente: anemia, trombocitopenia (síndrome de Evans), hipoalbuminemia ( <i>leak capilaris</i> ), elevación de reactantes de fase aguda, sedimento urinario activo
<b>Manifestaciones autoinmunes sistémicas asociadas</b>	Pénfigo Bronquiolitis obliterante	Síndrome de Evans Vasculitis cutánea (leucocitoclástica) AR, LES Autoanticuerpos positivos (ANA, antifosfolípido, Coombs) Crioglobulinas positivas PTT Hemofilia adquirida Glomerulonefritis Enfermedad de Behçet
		Continúa...

<b>Enfermedades asociadas</b>		<b>POEMS</b> Miastenia gravis Linfoma Hodgkin y no Hodgkin Sarcoma de Kaposi Sarcoma de células dendríticas Amiloidosis sistémica Nefritis intersticial Hipertensión arterial pulmonar Neumonía intersticial linfoide, Fibrosis pulmonar Insuficiencia suprarrenal
<b>Histología</b>	Predomina en la HV sobre la mixta-PC	Predomina en la PC sobre la mixta y menos en la HV
<b>Asociación con VIH</b>	No	Si
<b>Asociación con VHH8</b>	No	Si
<b>Pronóstico</b>	Bueno si se controla la lesión	Agresivo Recurrente En ocasiones elevada mortalidad.
<b>Tratamiento utilizado</b>	Terapia local Exéresis quirúrgica, radioterapia	Terapia sistémica (corticoides, quimioterapia, rituximab, siltuximab, anakinra, tocilizumab, bortezomib, lenalidomida)
<p><i>ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; HV: hialinovascular; LES: lupus eritematoso sistémico; PC: plasmocelular; POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; VHH8: virus del herpes humano tipo 8; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.</i></p>		

## 2.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica

En 1954, Benjamin Castleman describió a un hombre de 40 años que se presentó con muchos años de fiebre, debilidad y tos no productiva y se encontró que tenía una gran masa mediastínica en la fluoroscopia.<sup>1</sup>

Al momento de realizarse la escisión quirúrgica, se encontró que existía una inusual linfoproliferación esta patología, del cual se observó que había presencia de folículos con focos hialinizados y una hiperplasia de nódulos linfáticos. Este caso junto con otros 12 más, que también fueron informados por el Dr. Castleman, dieron las bases para lo que actualmente es conocido como la enfermedad unicéntrica de Castleman.<sup>1, 3</sup>

La ECU (Enfermedad de Castleman Unicéntrica) es caracterizada por la participación de una única región de los nódulos linfáticos y por lo general muestra un curso indolente con agrandamiento progresivo de la lesión.<sup>3</sup>

La mayoría de los casos de la variante unicéntrica muestran un tipo histológico de tipo hialino-vascular, sin embargo, también ha habido casos con tipo histológico de células plasmáticas.<sup>3</sup>

Esta enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, y no ha habido reportes de asociación con la infección ya sea por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) o por VHH-8 (Virus del Herpes Humano tipo 8).<sup>3, 28, 20</sup>

**Características Clínicas:** La mayoría de los pacientes con ECU no presentan sintomatología de forma sistémica. Por lo general, el nódulo linfático agrandado se descubre de una forma secundaria, ya sea durante el tratamiento de alguna otra afección o bien por que obstruye o dificulta la correcta función de órganos cercanos al nódulo afectado.<sup>3, 28</sup>

Los pacientes con UCD pueden ser asintomáticos y la afección se descubre incidentalmente en imágenes para otras afecciones médicas. Otros pueden presentar síntomas relacionados con la compresión del nódulo linfático agrandado en las estructuras circundantes.<sup>3</sup>

La linfadenopatía sin dolor es frecuente en los pacientes con ECU en las cadenas de los nódulos periféricos, sin embargo, hay ocasiones en los que se puede presentar cierta sintomatología, las lesiones en el abdomen, la pelvis y el retroperitoneo pueden causar molestias abdominales o bien, en la espalda. Raramente se han visto casos de obstrucción intestinal o ureteral, las lesiones localizadas en el pecho pueden presentarse con disnea, tos o molestias en la zona y en ocasiones hemoptisis.<sup>3</sup>

Debido a la extraña complejidad y rareza de la ECU, y la naturaleza de sus características que carece de ser específica, la presentación clínica de linfadenopatía puede levantar sospechas de linfomas en muchos casos.<sup>3, 35</sup>

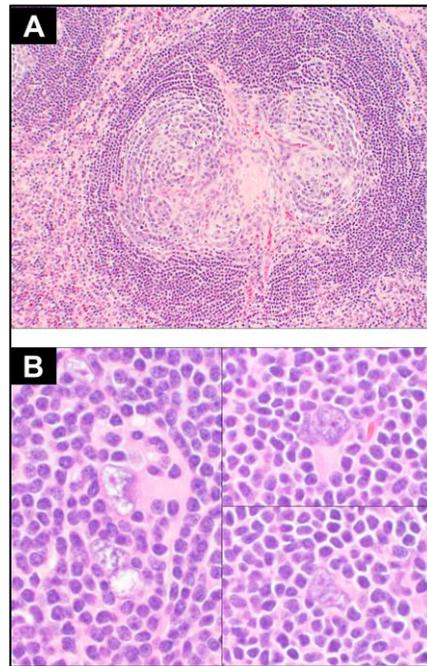
Las enfermedades de tipo infecciosas o inflamatorias pueden ser la causa, por otro lado, de los tumores localizados en los órganos donde han sido localizados las lesiones con ECU <sup>3</sup>.

### 2.1.1. Variante hialino-vascular

Esta variante representa un porcentaje algo mayor que el 90% de la ECU, no tiene alguna preferencia por ningún sexo o por alguna edad en específico. La ubicación también es muy variada, desde sitios extratorácicos, hasta el cuello o el abdomen, sin embargo, el sitio donde más se localizan es en el mediastino.<sup>3</sup>

La hialinización y la proliferación vascular prominente son la característica principal de esta variante de la ECU, en gran medida de casos reportados de ECU hialin vascular, la lesión se presenta con una forma de masa localizada y carece de signos sistémicos o sintomatología en comparación con la forma multicéntrica de la EC (fig. 9).<sup>3, 35</sup>

Figura 9 Variante Hialino-vascular. (A) Tinción H&E que muestra los cambios vasculares hialinos de los folículos linfoides, incluidos los vasos hialinizados penetrantes, las células del manto en capas y el hermanamiento de los centros germinales. (B) Tinción H&E que muestra células dendríticas foliculares displásicas ocasionales dentro de los folículos.



### 2.1.2. Variante de células plasmáticas

Esta variante de la EC lo podemos encontrar más fácilmente en la ECM que en la ECU, y en comparación a la variante hialino-vascular la incidencia es mucho menor (9-24%). Hay también una alta probabilidad de que esta variante tenga mucha mayor asociación con anomalías en el laboratorio, y con sintomatología sistémica, aunque la población de pacientes es muy parecida en la forma localizada del tipo hialino-vascular.

La sudoración nocturna, malestar general, esplenomegalia, fiebre, anemia, hipergammaglobulinemia y trombocitopenia son en gran medida, las

características clínicas que han sido reportadas con mayor frecuencia. Debido a su poca incidencia, la ECU de células plasmáticas. Debido a su poca incidencia, la ECU de células plasmáticas es la variante menos definida en cuanto a su caracterización, de hecho, se confunde muchas veces con casos de ECM de células plasmáticas. Estos escasos casos de ECU de células plasmáticas puede que tengan alguna asociación con la IL-6, similar a la ECM, la diferencia radica en su tratamiento, la variante multicéntrica requiere terapia sistémica, mientras que la variante unicéntrica requiere en su mayoría extirpación curativa. Esta forma de EC también se ha asociado con el síndrome POEMS.

Clínicamente, la masa se encuentra formada por múltiples nódulos linfáticos que tienen a su vez láminas de células plasmáticas maduras en las áreas interfoliculares. A su vez, estos folículos son de un tamaño regular a grande de manera regular, y estos incluyen centros germinales hiperplásicos. También se puede apreciar a diferencia de la otra variante, a excepción de una parte de estos folículos mencionados anteriormente, que hay una ausencia notable de vascularización prominente o bien de hialinización <sup>3, 35</sup>.

## 2.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica.

En la Enfermedad de Castleman Multicéntrica (ECM), al contrario de la ECU, presenta linfadenopatía difusa que no solo afecta a uno, si no a varios grupos de nódulos linfáticos que se encuentran asociados a uno o varios síntomas sistémicos inflamatorios marcados.<sup>25, 28, 35</sup>

La causa de la enfermedad multicéntrica es multifactorial y en muchos de los casos reportados con pacientes, se ha visto que puede ser idiopática. La causa de tipo viral en pacientes en los que les ha sido detectado el virus del herpes

humano 8 (VHH-8), que también se conoce con el nombre de virus del herpes del Sarcoma de Kaposi (VHSK o KSHV en inglés) es muy clara. Sin embargo, hay casos en los que no existe infección del VHH-8 en los pacientes, la causa subyacente es actualmente desconocida, aunque hay posibles hipótesis en las que se ha tratado de explicar la etiología que se basan en una intersección entre oncología, enfermedad infecciosa e incluso reumatología.<sup>4, 7, 28</sup>

**Características Clínicas:** En la variante de células plasmáticas de la ECM, la sintomatología se presenta como la principal molestia en gran parte, si no es que, en la mayoría de los casos, la sintomatología sistémica se presenta de manera común y son en gran parte, severos o incapacitantes. La gran mayoría de los casos reportan presencia de fiebre, la cual puede ser muy elevada, también se ha visto la presencia de diaforesis nocturna, debilidad, anorexia y pérdida de peso de una forma más frecuente.<sup>28</sup>

Los síntomas pulmonares como tos, disnea y hemoptisis y también diversas reacciones en la piel han sido reportadas en algunos casos. En el examen microscópico de las biopsias de los nódulos linfáticos de escisión, hay dos patrones histológicos comunes identificados: variantes hipervasculares y plasmocíticas. Estos patrones histológicos no son específicos o se excluyen mutuamente, porque las características de cualquiera de las variantes histológicas se pueden ver en Castleman multicéntrico independientemente de la causa. Estos diversos patrones histológicos también se pueden ver comúnmente mezclados juntos, y la mayoría de los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica muestran algún grado de plasmocitosis.<sup>28</sup>

Los pacientes que presentan la ECM asociada al VHH-8, generalmente se presentan con brotes de síntomas que incluyen fiebre, sudores, fatiga, caquexia, linfadenopatía, esplenomegalia, citopenia e hipoalbuminemia, que a menudo son graves y pueden ser fatales <sup>4</sup>.

Los pacientes relacionados con la ECM idiopática presentan de igual manera linfadenopatía multicéntrica, hipergammaglobulinemia policlonal prominente, anemia, velocidad de sedimentación globular elevada, IL-6 sérica elevada, plasmocitosis de médula ósea, etc. Recientemente, se ha documentado que un grupo de pacientes presenta linfadenopatía que muestra características típicas de ECM, pero que, como característica particular, presentan una agrupación de síntomas en común que incluyen trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis de reticulina y organomegalia, mejor conocido como síndrome TAFRO.<sup>13</sup> Las adenopatías de forma general tienden a ser recurrentes, de hecho, hay adenopatías que suelen ser dolorosas en ciertos pacientes.<sup>19</sup>

Los exámenes de laboratorio regulares pueden hallar un espectro amplio en cuanto a anomalías, sobre todo que se encuentre anemia con algún tipo de patrón que esté relacionado con alguna enfermedad crónica, la trombocitopenia es también recurrente, los estudios de imagen en pacientes con ECM han hallado infiltrados pulmonares que no son específicos, además de anomalías del tipo visceral básicamente en un órgano que se encuentre en adición a alguna linfadenopatía.<sup>8</sup>

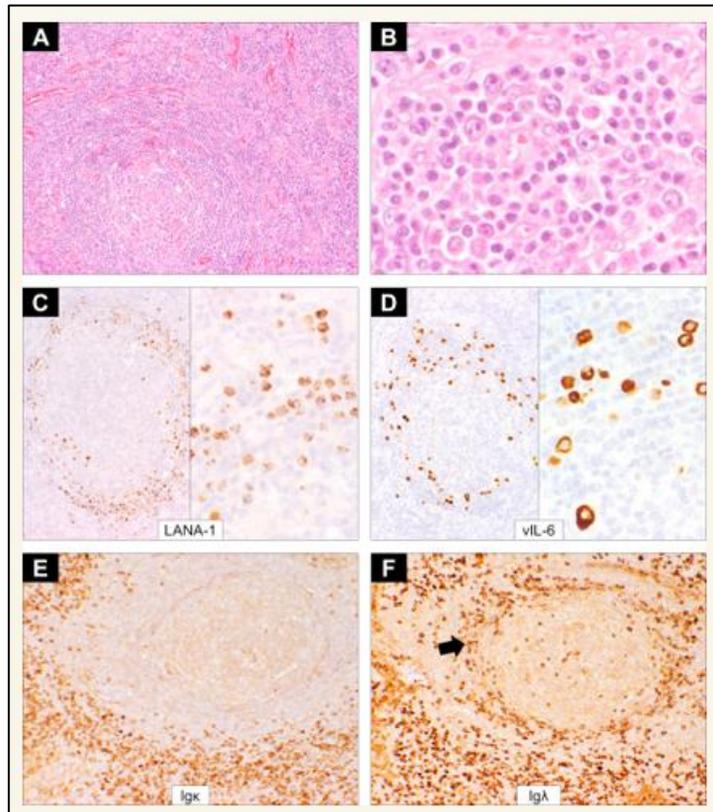
La enfermedad multicéntrica es muy diversa, hay reportes en la literatura de casos en los que el paciente es básicamente asintomático durante días, meses o inclusive años, esto se da más frecuentemente en la variedad hialino-vascular.<sup>8</sup>

Aunque, por otro lado, también hay casos documentados en los que la enfermedad evoluciona rápidamente con un desenlace fatal que se da en semanas, aun a pesar de que el paciente se encuentra bajo tratamiento médico, especialmente en la presentación con variante de células plasmáticas  
7, 28, 35.

### 2.2.1. Asociado a VHH-8

En términos básicos, todos los pacientes que son VIH positivos están asociados con el VHH-8 (o también VHVK), aunque de igual forma la ECM asociada a VHH-8 se puede presentar también en pacientes VIH negativos. Los pacientes generalmente se presentan con una sintomatología que incluye sudoración, cansancio, linfadenopatía, fiebre, esplenomegalia, citopenia y en algunos casos hipoalbuminemia, que con frecuencia son graves e inclusive en ciertos pacientes puede llegar a ser causa de muerte.<sup>4, 20</sup> Es en los nódulos linfáticos donde se puede observar los hallazgos patológicos que nos ayudan a emitir un diagnóstico, aunque también se pueden ver involucradas otras regiones extraganglionares. Los nódulos afectados muestran una mezcla de ambos tipos histológicamente hablando de EC, tanto de células plasmáticas como hialino-vascular, regularmente sin modificar mucho la arquitectura de los mismos (fig. 10).<sup>4, 35</sup>

Figura 10 Enfermedad de Castleman multicéntrica. (A) Bajo aumento muestra marcada proliferación vascular en la paracorteza, con aumento de la vascularización dentro de un centro germinal reactivo. (B) Tinte H & E de gran aumento que muestra las células plasmablasticas en la zona del manto. (C) Tinción inmunohistoquímica para LANA-1 codificada por KSHV / HHV8 que destaca los plasmablastos infectados en la zona del manto. (D) Immunostain para vIL-6 que muestra que los plasmablastos expresan vIL-6. (E y F) Tinciones inmunohistoquímicas para cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$  de inmunoglobulina que muestran expresión restringida de cadena ligera  $\lambda$  en los blastos plasmáticos (flecha), mientras que las células plasmáticas en las áreas interfoliculares son policlonales.



Las manifestaciones de la enfermedad se pueden relacionar con el nivel que se encuentra elevado de las citocinas, especialmente la IL-6, aunque también se han reportado niveles elevados de IL-10.<sup>3, 4 y 5.</sup><sup>4, 35</sup>

La ECM asociada a VHH-8 en el que no se lleva un tratamiento a cabo, suele ser letal en un periodo de aproximadamente 2 años. Su complejidad, así como su asociación con VIH, manifestaciones intermitentes y también su sintomatología no específica logran todo un reto en el diagnóstico de esta enfermedad. Desde la década pasada, se ha mejorado gradualmente en terapias cada vez más efectivas y, en consecuencia, una mejoría en cuanto a la supervivencia en general, lo que hace aún más importante un diagnóstico oportuno.<sup>4, 28</sup>

### 2.2.2. No asociado a VHH-8

Desde que fue descubierta la infección con el VHH-8 en 1994 y asociada a la ECM, la comunidad científica se dedicó casi por completo al estudio de esta enfermedad, estableciendo al VHH-8 como el agente causal en la patogénesis de la ECM, tanto en paciente con VIH, como los que son VIH negativos. Sin embargo, para el resto de los casos que no tienen infección alguna por el VHH-8 tienen apenas una fracción de la atención en cuanto a investigación se refiere y, por lo tanto, ha sido menos entendida. Estos casos especiales se han denominado como ECM idiopática (ECMi), pero ahora se han subclasificado/dividido en ECM asociada a POEMS y ECMi.<sup>7, 44</sup>

La ECMi se caracteriza al igual que la ECM asociada al VHH-8 por una hipercitoquinemia proinflamatoria. Esto ha implicado a diversas citocinas y factores de crecimiento ya mencionadas anteriormente (IL-6, VEGF, IL-1 y

FNT $\alpha$ ), destacando el rol fundamental que tiene la IL-6, esto por la eficacia que se ha visto en terapias anti IL-6 en este tipo de pacientes con EC idiopática.<sup>7</sup>

### 2.2.2.1 Idiopática

De igual forma que la ECM asociada a VHH-8, puede presentar características tanto de la variante hialino-vascular como la variante de células plasmáticas. Pero una característica más típica de la ECMi es la plasmocitosis marcada y un menor grado de proliferación vascular y hialina. Se han presentado casos con linfadenopatía plasmocítica idiopática desde los 80's en Japón. Los pacientes con ECMi presentan frecuentemente linfadenopatía multicéntrica, anemia, elevación de IL-6 sérica, velocidad de sedimentación elevada de eritrocitos, plasmocitosis de médula ósea e hipergammaglobulinemia policlonal prominente, entre otros. En conjunto de estos casos, se le ha denominado la variante de células plasmáticas de la EC Idiopática.<sup>7, 41</sup>

La IL-6 juega un rol fundamental en la ECMi, ya que es un importante factor de crecimiento, contribuye a la diferenciación y supervivencia, tanto para las células plasmáticas como para los linfocitos, lo que a su vez, contribuye para que los nódulos linfáticos aumenten su tamaño, la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es inducida por la IL-6, permite que haya permeabilidad vascular, así como angiogénesis; la permeabilidad vascular hace una combinación con la hipoalbuminemia para generar así ascitis, edema, anasarca y derrames tanto pleurales como pericárdicos, todo esto gracias al síndrome de fuga vascular.<sup>9</sup>

Los niveles de IL6 también pueden aumentar y disminuir al ritmo de la gravedad de los síntomas clínicos. En casos muy graves de la ECMi, hay presencia de insuficiencia renal, que comúnmente es ocasionada por una

microangiopatía trombótica y consecuentemente esto puede llevar al paciente a una falla multiorgánica que lleva a la muerte del mismo.<sup>9</sup>

#### 2.2.2.2 Asociado a Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos)

Se tiene la teoría de que la ECM asociada a este síndrome se debe a una producción de citocinas a partir de cambios o eventos genómicos que han sufrido células plasmáticas monoclonales.<sup>10, 38</sup>

Es de destacar que las características morfológicas de la EC en su variante de células plasmáticas también se han reportado en asociación con el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas M y cambios en la piel). Este síndrome es paraneoplásico, gracias a una neoplasia que se encuentra subyacente y es de células plasmáticas monoclonales.<sup>38</sup>

Los pacientes que presentan este síndrome tienen lesiones óseas escleróticas, a diferencia del mieloma múltiple, cuyas lesiones óseas son osteolíticas. Aproximadamente entre el 11 y el 30 % de pacientes con POEMS presentaron linfadenopatía cuya histología es tipo Castleman. A decir verdad, uno de los principales criterios de diagnóstico del síndrome POEMS es precisamente, que exista la Enfermedad de Castleman. Por lo que los pacientes que son diagnosticados con EC en su variante de células plasmáticas, requieren a su vez, hacerse estudios para descartar la posibilidad de tener asociado el síndrome POEMS.<sup>10</sup>

Al saber cuál es la función principal de las células plasmáticas monoclonales dentro de la patogénesis del síndrome, la radiación aislada a un plasmocitoma tiene efectos curativos a menudo <sup>7, 10, 11</sup>.

## CAPÍTULO 3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

En 1954 el Dr. Benjamin Castleman en sus publicaciones iniciales, describió junto con sus colaboradores lo que actualmente se puede considerar como una enfermedad unicéntrica con características histopatológicas hialino-vasculares.<sup>1</sup>

Posteriormente se demostró que también estaba incluida la plasmocitosis dentro de las características histológicas de la enfermedad unicéntrica.<sup>8</sup>

A principios de la década de los 80, se comenzó a publicar sobre la variante multicéntrica de Castleman, asociando sintomatología grave junto con una linfadenopatía difusa, también en esa década se descubrió la importancia de la citocina interleucina-6 (IL-6) en la patogénesis de la EC.<sup>9, 25</sup>

La expresión exógena de IL-6 condujo a un trastorno linfoproliferativo que limitaba las características histológicas que se encontraban de manera común en los nódulos linfáticos afectados de los pacientes diagnosticados con EC.<sup>9</sup>

Ya en los 90 el descubrimiento del ADN similar al virus herpes asociado al Sarcoma de Kaposi en paciente que también estaban diagnosticados con EC, llevó a que en efecto ciertos aspectos de la EC están directamente relacionados con la IL-6.<sup>9</sup>

A pesar de que las variantes histopatológicas y clínicas tienen características histopatológicas que son típicas de cada variante, se debe de tomar en cuenta que en las muestras de los nódulos linfáticos no hay aspectos específicos en una interpretación aislada y por lo tanto hay una superposición patológica a considerar.

También se han reportado formas intermedias entre la variedad hialino vascular y la de células plasmáticas en la EC (fig. 11).<sup>8</sup>

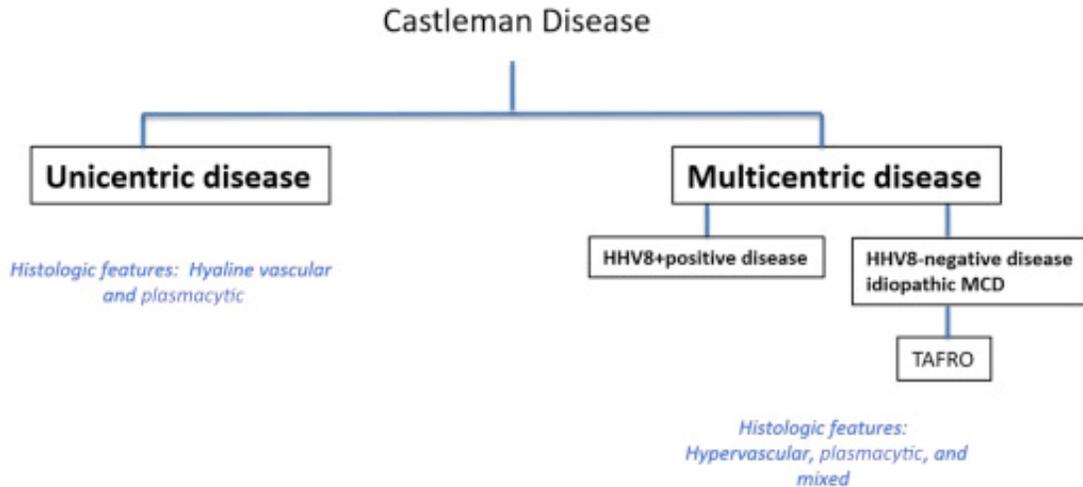


Figura 11 Variantes clínicas y patrones histopatológicos de la Enfermedad de Castleman.

### 3.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica

Los nódulos linfáticos tienen un aumento de tamaño que es bastante considerable (hasta 6 cm de diámetro) y con mucha más frecuencia en los casos de ECU está la variante hialino vascular.<sup>3</sup>

En aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados con ECU hay presencia de plasmocitosis, esto se puede hallar con mayor frecuencia en los pacientes con ECM.<sup>3, 8, 28</sup>

Se pueden apreciar dos variantes histológicamente hablando:

1) Variante hialino-vascular: Dentro de la variante hialino-vascular de la EC, podemos observar que los nódulos linfáticos afectados tienen cambios tanto foliculares como interfoliculares, esto por supuesto varía entre cada paciente, sin embargo, en aquellos pacientes cuyos cambios de éste tipo llegan a predominar, hay una apariencia visiblemente diferente o anormal en los folículos linfoides, como una densidad aumentada o que no haya la presencia de congénita de un orificio o estrechamiento de un conducto del mismo nódulo linfático, además de estar agotado de células linfoides, aunque a su vez hay una notable retención de células dendríticas foliculares.<sup>3, 8, 28</sup>

Los linfocitos que se encuentran localizados en la zona del manto que es lo que rodea a los folículos, están en una forma concéntrica, que tiene a su vez una parte chica de linfocitos maduros con una apariencia “de cebolla”.<sup>3, 8, 28</sup>

En ocasiones, se puede observar que hay vasos escleróticos que en conjunto con las zonas del manto concéntrico y también los folículos atrésicos tienen una forma de “Piruleta”.<sup>3</sup>

Puede en ciertos casos que exista la presencia de otros dos folículos de naturaleza atrésica que se encuentran adyacentes y a su vez, estos están envueltos por una zona de manto concéntrica, además de que también se envuelven por una malla dendrítica, lo que da como resultado esta caracterización histológica conocida como “hermanamiento” por los patólogos.  
<sup>3, 8, 28</sup>

En la variante hialin vascular, hay con regularidad una proliferación vascular bastante notable, dentro de las zonas interfoliculares de los nódulos que han sido previamente extirpados, que a su vez recubre las paredes vasculares proliferativas (fig. 12).<sup>8</sup>

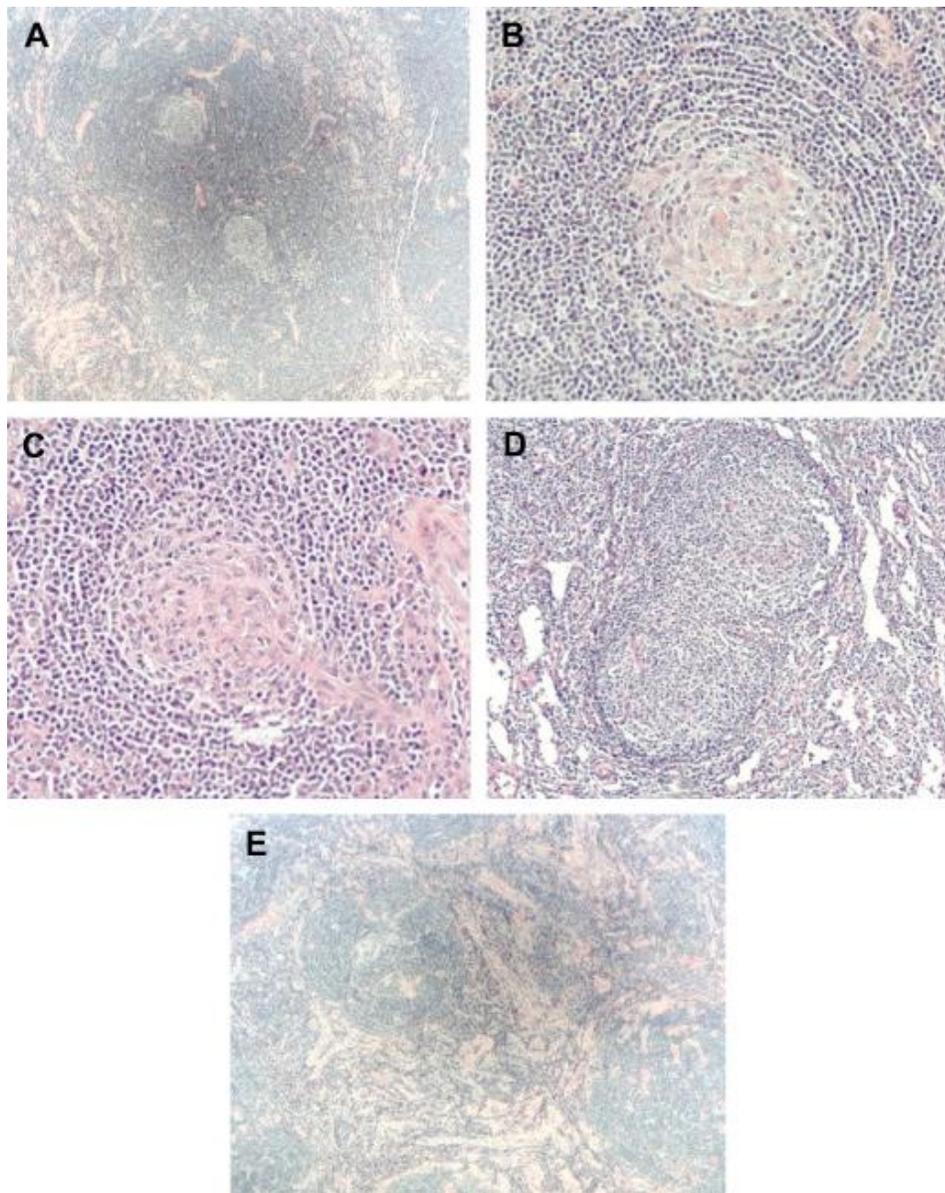


Figura 12 Cambios Histológicos con H&E en variante hialin vascular. (A) Folículos alterados con zonas de manto expandido (ampliación original  $\times 5$ ). (B) Folículos atrésicos con células B de la zona del manto que exhiben características diana alrededor de las células dendríticas foliculares residuales (ampliación original  $\times 20$ ). (C) Vascularidad esclerótica que penetra radialmente (ampliación original  $\times 20$ ). (D) Hermanamiento (ampliación original  $\times 10$ ). (E) proliferación vascular interfolicular (ampliación original  $\times 5$ ).

Otras características patológicas de la variante hialino-vascular son que se puede observar células dendríticas foliculares (FDC) que son halladas de un tamaño entre grande a mediano que regularmente se observan con citología atípica. La evidencia genómica sugiere que la EC hialino-vascular sea el resultado de aberraciones clonales en células no linfoides (FDC). Los elementos de las células dendríticas se presentan con características displásicas. Sólo en contadas ocasiones, las FDC incrementan su proporción y su densidad, lo que aumenta las posibilidades de desarrollar una neoplasia folicular de células dendríticas.<sup>3, 8, 28</sup>

2) Variante de células plasmáticas: La variante de células plasmáticas es muchísimo menos frecuente que la otra variante de la ECU (alrededor del 10% de los casos). Los folículos tienen centros germinales hiperplásicos y son de tamaño normal a grande, menos del 10% presentan una plasmocitosis similar a la que se puede analizar en una ECM, generalmente no hay vascularización prominente o hialinización y sus células plasmáticas son en gran mayoría polítípicas.<sup>3, 8, 28</sup>

### 3.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica

La linfadenopatía difusa o que afecta a más de una región de nódulos linfáticos es característico de la ECM. Al examen microscópico de los nódulos a los que se les hizo biopsia, hay dos patrones histológicos identificados al igual que la ECM: variante hialino-vascular y de células plasmáticas.<sup>8</sup>

Sin embargo, estos patrones histológicos no tienen una especie de exclusividad o son específicos de alguna causa, así que ambos patrones histológicos pueden ser vistos en la ECM, de hecho, ambos patrones se pueden ver mezclados en la ECM más regularmente de lo que se piensa, y a

diferencia de la ECU, un alto porcentaje de pacientes diagnosticados con ECM tienen un grado de plasmocitosis.<sup>8, 28</sup>

### 3.2.1. Variante hipervasculare

Esta variante tiene muchísimas similitudes con la variante hialino-vascular de la ECU, tanto que esta variante tiene un nombre similar debido al gran parecido en las características histopatológicas comúnmente observadas en la variante unicéntrica de la Enfermedad de Castleman. En la variante hipervasculare los folículos son parecidamente anormales, y aparecen con cambios tanto escleróticos como ateroscleróticos que son más que evidentes principalmente. Las células B que se encuentran en el centro del folículo se minorizan en base a las células dendríticas foliculares residuales que sobran. Aquí la apariencia de “Piel de Cebolla” está formada por las células B que se encuentran de forma concéntrica en la periferia de los folículos. Frecuentemente hay una muy marcada proliferación vascular en las zonas interfoliculares, lo que también da la apariencia de “piruleta”.<sup>8</sup>

No obstante, también tiene diferencias que la distinguen de la variante hialino vascular de la ECU. Una de las diferencias clave de la variante hipervasculare es que se describe en el síndrome TAFRO (trombocitopenia, ascitis / anasarca, mielofibrosis / fiebre, disfunción renal / fibrosis reticulínica y organomegalia), gracias a la proliferación vascular abundante en esta enfermedad.<sup>8</sup>

Otra diferencia entre la variante hipervasculare y la variante hialinvascular es que, en la primera variante, los senos de los nódulos linfáticos se encuentran presentes, mientras que, en la otra variante, estos senos se encuentran ausentes o no aparentes en la ECU.<sup>8, 28, 43</sup>

### 3.2.2. Variante de células plasmáticas

Es mucho más frecuente que esta variante histológica se presente en la ECM y su principal característica es que dentro del nódulo linfático hay un gran número de células plasmáticas interfoliculares. Hay la presencia de numerosos folículos linfoides que tienen a su vez características de una hiperplasia folicular reactiva, todo esto dentro de la arquitectura de los nódulos linfáticos. Entre los folículos linfoides, las células plasmáticas se hacen presentes frecuentemente como láminas confluentes, a la vista, estas células plasmáticas se ven citológicamente maduras, sin tener características inmunoblásticas o plasmoblásticas, de hecho, las células plasmoblásticas sólo se observan si hay presencia de VHH-8. Si comparamos a esta variante con la variante hipervascular, nos podemos dar cuenta de que hay menor grado de proliferación vascular y hialina. Y aunque por lo regular, los folículos linfoides no suelen presentarse de manera hiperplásica, en un número reducido de paciente con ECM, puede haber folículos que se encuentran mezclados y que carecen aparentemente de células B en el centro del folículo (fig. 13).<sup>8</sup>

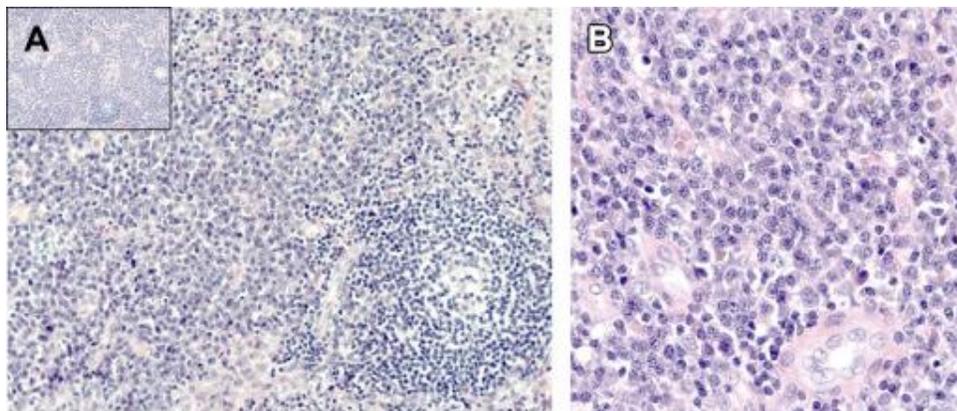


Figura 13 Cambios histológicos en Tinción H&E en la variante de células plasmáticas. (A) Plasmocitosis difusa. (B) Células plasmáticas maduras sin plasmoblastos o inmunoblastos.

### 3.2.3. Variante mixta

En aquellos casos donde se ha diagnosticado la ECMi, los nódulos linfáticos varían constantemente en sus características histológicas, lo que nos lleva a pensar que puede haber histología plasmocítica en cualquier biopsia que se realice del nódulo afectado, por lo que puede haber tanto variante hipervasculosa como puede también haber variante de células plasmáticas, o sólo uno de los anteriormente mencionados.<sup>8</sup>

En estos pacientes de la ECM que pueden tener ambas variantes histológicas se le ha denominado la “variante mixta”. El problema es que no está claro cuál es exactamente la proporción de estos diferentes patrones histológicos en una biopsia.<sup>8</sup>

Los pacientes con patrón de células plasmáticas tienen una ruta clínica mucho más agresiva si la comparamos con el patrón hipervasculoso, y por lo tanto es menos receptivo a terapias anti IL-6.<sup>9</sup>

Pero lo que complica aún más el curso clínico, estos dos patrones histológicos se pueden ver en el mismo paciente en diferentes momentos de la enfermedad. Por lo que la patogénesis de la ECMi en gran medida, es hasta el momento desconocida.<sup>8, 41</sup>

### 3.3. Diagnósticos diferenciales histopatológicos

Se necesita una relación tanto clínico-patológica como análisis de laboratorio para poder realizar un correcto diagnóstico formal de la Enfermedad de Castleman. Esto se aplica ciertamente para la variante hialino-vascular de

ECU, aunque es de mayor urgencia para un paciente con posibilidad de tener la ECM.<sup>8</sup>

De igual manera se pueden ver patrones histológicos parecidos a la variante hialino-vascular y a la variante de células plasmáticas en otros trastornos autoinmunes o infección, así como algunos linfomas no Hodgkin y linfomas Hodgkin.<sup>34</sup>

En los casos donde se pueda haber duda con respecto a si hay una posibilidad de linfoma versus la Enfermedad de Castleman, de manera generalizada, podemos apoyarnos viendo que las características histológicas parecidas a Castleman, no afectan a todo el nódulo linfático, como si lo haría en la EC verdadera. O sea, se requiere resaltar que el paciente no tiene la típica imagen clínica que podría dar el Diagnóstico de Castleman.<sup>8</sup>

La evidencia de la presencia de células B clonales o también células de cadena ligera restringida, nos puede dar una ayuda complementaria para poder determinar la presencia de un linfoma no Hodgkin.<sup>34</sup>

Así que lo que se necesita es un estudio cuidadoso de las características histológicas, así como estudios de inmunohistoquímica (CD20, CD3, CD21, EGFR y desmina) para poder distinguir y determinar un diagnóstico entre los linfomas No Hodgkin o el Hodgkin y la Enfermedad de Castleman.<sup>8</sup>

De acuerdo con el consenso de criterios de diagnóstico realizado en 2016, se requieren excluir primeramente todos las patologías malignas y reactivas, antes de realizar un diagnóstico de ECMi, y no es adecuado basarse solamente mediante la biopsia por aspiración de aguja fina.<sup>43</sup>

Nos podemos basar en esta lista sobre los posibles diagnósticos diferenciales de la EC (fig. 14).<sup>8, 43</sup>

Figura 14 Posibles Diagnósticos Diferenciales Histopatológicos.

<p>Enfermedades autoinmunes</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artritis reumatoide / artritis idiopática juvenil</li><li>• Enfermedad relacionada con IgG4</li><li>• Lupus eritematoso sistémico</li><li>• Linfocitosis hemofagocítica / síndrome de activación de macrófagos</li><li>• Enfermedad de aparición adulta</li><li>• Síndrome linfoproliferativo autoinmune</li></ul> <p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infección aguda del virus de Epstein-Barr</li><li>• Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana.</li><li>• Infección por HHV8 / KSHV</li><li>• Otros (citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis)</li></ul> <p>Malignidades</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfoma incluyendo Hodgkin y no Hodgkin</li><li>• Sarcoma de células dendríticas foliculares</li><li>• Neoplasia de células plasmáticas, incluyendo POEMS</li></ul>
---

## **CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO Y SU IMPORTANCIA ODONTOLÓGICA**

Primeramente, en 1956 se realizó un diagnóstico que en ese entonces correspondiente a una presencia de hiperplasia de nódulos linfáticos angiofoliculares con proliferación capilar, infiltración celular de células plasmáticas y también una hiperplasia de folículos linfoides, que, en su mayoría, los pacientes presentaban nula o poca sintomatología clínica, aunque si se podía observar que había un nódulo linfático con un tamaño más grande de lo normal.<sup>1</sup>

En la actualidad, la EC abarca 3 entidades que son diferentes en cuanto a sus características clínicas, pero, sin embargo, tienen cuestiones en común como las características patológicas con respecto a la dendrítica folicular, a la prominencia de células plasmáticas, a sus centros germinales y por supuesto la vascularidad que se da en el interior de los nódulos linfáticos.<sup>7</sup>

Es importante el resaltar que cada una de estas entidades se caracteriza por tener aspectos clínicos específicos, así como anomalías patológicas y biológicas. Por eso la importancia de conjuntar los criterios adecuados para poder descartar diagnósticos diferenciales, y de esa manera llegar a un correcto diagnóstico de la EC. Podemos ver una diferencia en la ECM, con respecto de la ECU, porque podemos observar sintomatología clínica sistémica en la primera, presencia de linfadenopatía en más de una región, hepatoesplenomegalia y otros signos importancia en la cuestión biológica.<sup>7</sup> Hay 2 subtipos principales de la ECM: La variante idiopática, cuya etiología está solo hipotetizada y la ECM asociada al VHH-8. Por lo que se requiere de una evaluación clínica completa que esté aunada a la biopsia del nódulo linfático y sus respectivos exámenes biológicos y morfológicos para poder así establecer un correcto diagnóstico de EC y especificar un subtipo.<sup>4,7</sup>

Es de suma importancia para nosotros como odontólogos el conocer las características tanto clínicas como histopatológicas que desencadena esta enfermedad, ya que incluso tiene manifestaciones clínicas que se llegan a manifestar en la cavidad bucal y por eso la importancia de conocer estas manifestaciones que son consecuencia de esta rara y poco frecuente, pero importante enfermedad.<sup>7</sup>

### **Presentación**

Como hemos mencionado en otros puntos anteriores, la forma en la que se puede llegar a presentar la Enfermedad de Castleman es muy diversa y en ciertos casos, complicada. En aquellos casos reportados con ECU, por lo general la presentación es de carácter asintomático, salvo que se detecte ya sea de manera intencional o en ocasiones incluso de forma accidental, la presencia de un agrandamiento en un nódulo linfático, a menudo descrito como una masa que se puede palpar. En casos todavía más extraordinarios, existe la posibilidad de que se detecte sintomatología clínica sistémica dentro de la ECU, y esto se debe por lo general a que el nódulo linfático que se encuentra afectado y agrandado, obstruye o impide el correcto funcionamiento de alguno de los órganos adyacentes al mismo nódulo.<sup>7</sup> En contraparte, con una mayor frecuencia podemos ver dentro de la ECM, síntomas de índole sistémica, como fiebre, sudoración nocturna, cansancio, fatiga severa y pérdida de peso que se acompaña casi siempre de pérdida de peso. Estas características típicas de la ECM, están siendo provocados gracias a la interleucina-6 (IL-6).<sup>7, 9</sup>

Desgraciadamente no podemos considerar como tal a ninguna sintomatología clínica como un método definitivo para el diagnóstico de la EC, ya que la sintomatología puede ser muy variada e incluir manifestaciones cutáneas, neurológicas o de carácter autoinmune. Por lo que la primera opción a

considerar es un examen histopatológico cuidadoso y exhaustivo, basado en la biopsia de nódulo linfático.<sup>7</sup>

### Examen Histopatológico de la Enfermedad de Castleman

Dentro del examen histopatológico, se requiere examinar cuál de los siguientes 3 subtipos de la EC que se pueden distinguir, sabiendo incluso que la variante hialino-vascular es el subtipo histopatológico más frecuente de encontrar, sobre todo en la ECU (fig.15).<sup>8</sup>

Figura 15 Subtipos clínicos e histológicos de la Enfermedad de Castleman.

<i>Variante Histológica</i>	<i>Enfermedad de Castleman Unicéntrica</i>	<i>ECM asociada a VHH-8</i>	<i>ECM idiopática</i>
<i>Hialino-vascular</i>	++++	+/-	+
<i>Células Plasmáticas</i>	+	+++	++
<i>Mixta</i>	+/-	++	++

La ECU claramente está más relacionada con la variante hialin vascular como podemos observar en esta tabla, por otro lado, la variante mixta y la variante de células plasmáticas está relacionado más con la ECM.<sup>8</sup>

Dentro del subtipo de células plasmáticas, hay una infiltración de muchas células plasmáticas en láminas en las regiones interfoliculares, que, a su vez, presentan hipervascularidad, además de hay una irregularidad en la forma en la que se van presentando los folículos linfoides. Esta variante se presenta en tan solo del 10 al 20% de los pacientes diagnosticados con ECU, mientras que se presenta la mayoría de veces en casos de ECM (75% aproximadamente).<sup>8</sup>

Una de las características de la forma de los nódulos linfáticos en la variante hialino-vascular, es que los folículos linfoides tienen sus centros germinales atróficos, regularmente están hialinizados y están formados mayormente por FDC residuales. Hay dos características clásicas en la histopatología de la variante hialin vascular: la lesión en forma de “piruleta”, provocada por los vasos sanguíneos escleróticos, y la “piel de cebolla”, que es causada por la organización concéntrica de las FDC.<sup>8</sup>

La forma mixta de la EC es más común de relacionarla con la ECM que está asociada al VHH-8, y esta variante se debe a una coexistencia entre las otras dos variantes histopatológicas anteriormente mencionadas. En la ECM asociada a VHH-8, se pueden observar muchos inmunoblastos (que también se les ha denominado plasmoblastos) que no son más que células B que fueron infectadas por el VHH-8 (positivo a la tinción antígeno nuclear latente 1) y el 40% tiene al Sarcoma de Kaposi de forma coexistente.<sup>4, 8</sup>

### **Investigaciones de laboratorio y radiológicas**

El objetivo principal de estas investigaciones es la de identificar principalmente el subtipo de la EC (unicéntrica o multicéntrica) y posteriormente el conocer cuáles son las repercusiones clínicas o biológicas de la EC. Ya que, mediante la biopsia, hay una sospecha de una EC, una de las primeras investigaciones a realizar es el estudio radiológico de los nódulos linfáticos, que nos puede ayudar a identificar mejor si se trata de una ECM o una ECU. También nos podemos auxiliar mediante el uso de una tomografía computarizada del cuello, el tórax y la pelvis. Es mucho más recomendable la TC-PET ya que éste estudio nos permite revisar la actividad metabólica aparente del nódulo linfático. Las imágenes que se pueden obtener a raíz de este estudio también nos pueden auxiliar para poder identificar una hepatoesplenomegalia, derrame pleural y ascitis que hay una enorme posibilidad de asociarlo con la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular elevado (fig. 16).<sup>8</sup>

Figura 16 Estudio de investigación estándar en la enfermedad de Castleman (después de una biopsia de nódulo linfático).

<b>Trabajo de investigación inicial recomendado</b>	<b>Resultados Previstos</b>
<i>Investigación radiológica: TC-PET (preferida) o TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis</i>	<i>Diferenciar UCD de MCD y evaluar la actividad de la enfermedad (valor de captación estandarizado entre 2.5 y 5)</i>
<i>Hemograma completo: hemoglobina, recuento de plaquetas</i>	<i>Anemia, trombocitosis (o trombocitopenia en síndrome TAFRO)</i>
<i>Química sérica: proteína total, albúmina, globulina, LDH</i>	<i>Proteínas totales elevadas, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, LDH elevada</i>
<i>Electroforesis de proteínas, inmunofijación e inmunoglobulina cuantitativa.</i>	<i>Hipergammaglobulinemia policlonal, inmunofijación negativa, elevación policlonal de una o más clases (IgG, IgA, IgM) de inmunoglobulinas, sin pico monoclonal</i>
<i>Marcadores de Inflamación</i>	<i>Elevada tasa de sedimentación eritrocítica, PCR, ferritina sérica y fibrinógeno</i>
<i>Niveles de citocinas séricas: IL6 y en casos seleccionados VEGF</i>	<i>IL6 elevada (no todos los casos en UCD), VEGF elevado en pacientes seleccionados</i>
<i>Serología viral para VIH Y VHH-8</i>	<i>En caso de ser positivo, se recomienda el ensayo cuantitativo y la tinción de biopsia de nódulo linfático para VHH-8; regularmente en variante de células plasmáticas y variante mixta</i>
<i>Investigaciones serológicas para trastornos autoinmunes, si se sospecha clínicamente</i>	<i>Prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) y otros; Dependiendo del órgano involucrado, se pueden observar resultados positivos.</i>
<i>Estudio de reordenamiento del gen IgH en espécimen de nódulo linfático</i>	<i>Descartar trastorno clónico, principalmente linfoma oculto</i>
<i>Estudios de conducción nerviosa según lo indicado.</i>	<i>En casos con síntomas de neuropatía.</i>

En México se realizaron pruebas de inmunohistoquímica en 39 casos de EC (CD20, CD3, CD138, Kappa, Lambda, CD21 y HHV-8) y a 9 de estos casos llevó a cabo la detección, por inmunohistoquímica con desmina, citoqueratina OSCAR y EGFR para valoración de la expresión de estos antígenos en las CDF y las CRF <sup>48</sup>.

La medición de la IL-6 especialmente es de destacar, ya que es una de las dianas en cuanto a opciones terapéuticas se refiere. Algunas otras investigaciones se enfocan más en detectar infecciones que se encuentren asociadas, así como algún cambio que pueda haber en alguno de los órganos que estén relacionados de manera directa o indirecta con la Enfermedad de Castleman <sup>8</sup>.

#### 4.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica

En la gran mayoría de los casos, se puede llegar a pensar en la Enfermedad de Castleman como posible diagnóstico por medio de los hallazgos encontrados en las imágenes, aunque principalmente se pueden identificar los nódulos linfáticos anormales de forma incidental, y por lo general, de esa forma se evalúa a los pacientes con posible diagnóstico de ECU. La ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) son ejemplos de métodos de diagnóstico utilizados para identificar la ECU y podemos describir el uso de cada uno de ellos.<sup>3, 28</sup>

*Radiografías simples:* Para los pacientes con ECU en el tórax, por lógica debe de ser la modalidad de imagen de primera línea para poder evaluar la enfermedad. En estos pacientes se suele ver como una masa mediastínica, hilar o pulmonar solitaria redonda. Si hay ECU en el área abdominal, es muy

complicado que se vea una lesión en las radiografías, e menos de que se trate de una lesión masiva para que de esta manera pueda ser visible.<sup>3</sup>

Tomografía computarizada (TC): Lo clásico que podemos encontrar en una TC es el agrandamiento del nódulo linfático y bien delimitado, o bien, podemos hallar una serie de masas nodales que se encuentran localizadas. Una de las características que podemos resaltar de igual manera para la ECU abdominal y torácica es la intensificación homogénea de contraste intenso, lo que a su vez está relacionado con la hipervascularidad de la lesión. Hay 3 patrones en la ECU torácica con variante hialino-vascular que se han podido distinguir en una TC: El 50% de los casos se ve una masa solitaria, que no es invasiva, el 40% se puede ver una linfadenopatía asociada a una masa infiltrativa dominante, y, por último, una masa no dominante con linfadenopatía enmarañada en el 10% de los casos reportados (fig. 17).<sup>3, 45</sup>

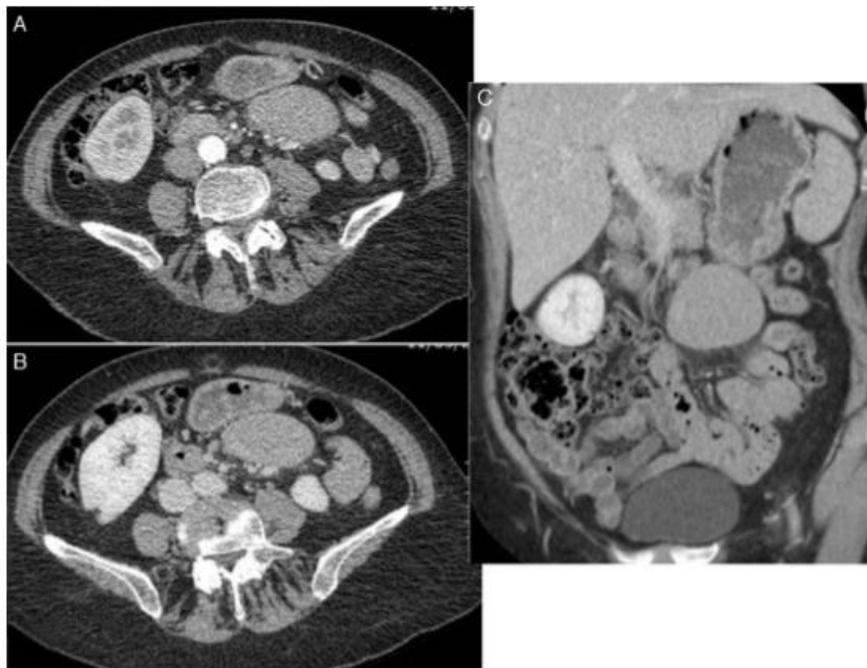


Figura 17 TC de abdomen y pelvis. A) Imagen axial en fase arterial. B) Imagen axial en fase venosa. C) Imagen corona en fase venosa, se ve una masa localizada en el mesenterio de 6.5 x 3.8 cm, bien definida, homogénea e hiperdensa, se pueden asociar adenopatías adyacentes aumentadas de tamaño.

Ha habido casos de hallazgos de calcificaciones con muchos patrones, como el punteado y ramificación, en el que el más comúnmente visto es el punteado. El hecho de encontrar calcificaciones en la EC, nos permite poder hacer una diferenciación con respecto a un linfoma no tratado, ya que rara vez podemos ver calcificaciones en algún linfoma.<sup>3, 45</sup>

Ultrasonografía: También llamada ecografía, es mayormente utilizada para poder observar lesiones periféricas, abdominales y pélvicas creando imágenes bidimensionales o tridimensionales.<sup>3</sup>

En este estudio podemos ver mayormente masas hipoeoicas (imprecisas u oscuras) que se ven bien definidas y sin necrosis aparente y en la periferia de la masa se ve una penetración de los vasos. Si en la ecografía se sospecha de EC, también podemos pensar en un linfoma.<sup>3</sup>

(Imagen por Resonancia Magnética) MRI: La RM nos facilita para poder observar la extensión de la lesión y poder así ver más claro su relación con la estructura adyacente gracias a que la RM tiene un excelente contraste de tejidos blandos.<sup>3</sup>

Preferentemente las lesiones son ligeramente hipertensas si las comparamos con el músculo esquelético. Sin embargo, en este estudio es difícil ver si hay calcificación.<sup>3</sup>

PET (Tomografía por Emisión de Positrones): Gracias a este estudio, se puede obtener información sobre el estado metabólico de los nódulos linfáticos. Se ha visto una elevación moderada en la captación de la fludesoxiglucosa F 18, claramente estos valores de captación son menores a los encontrados en un linfoma, lo que auxilia para poder hacer un mejor diagnóstico, aparte de que de igual forma ayuda este estudio a localizar lesiones pequeñas.<sup>3</sup>

## 4.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica

### 4.2.1. Asociada a VHH-8 y VIH positivos

Esta variante de la Enfermedad de Castleman es la más frecuente de todas. En aproximadamente el 90% de los casos reportados la sintomatología consta de esplenomegalia, edema, tos, fiebre alta y astenia.<sup>7</sup>

Entre el 30% y 40% de los pacientes se les ha hecho la prueba de antiglobulina directa positiva y la anemia hemolítica autoinmune (AIHA), e inclusive se ha visto que hay presencia de linfocitosis hemofagocítica.<sup>7, 46</sup>

El sarcoma de Kaposi puede coexistir con este subtipo de ECM y mediante la biopsia del nódulo afectado podemos ver la presencia de inmunoblastos (plasmoblastos agrandados). Estos plasmoblastos pueden fusionarse, y por lo general son denominados como “microlinfomas”, aunque no deben confundirse con un linfoma como tal. Hay dos patologías importantes que se pueden desarrollar con este subtipo de EC, el riesgo de un linfoma plasmoblástico y la exacerbación del Sarcoma de Kaposi. El linfoma anteriormente mencionado puede hacerse presente en el momento de hacer el diagnóstico o posterior al diagnóstico de ECM, por lo que se requiere tener mucho cuidado en la evaluación de la patología y hacerla de forma detallada y minuciosa.<sup>7</sup>

La enfermedad tiene respuesta por lo general al Rituximab, lo que mejora mucho el pronóstico del paciente y, por consiguiente, se ha conseguido reducir en parte el riesgo de un posible linfoma plasmoblástico. Pero se requiere hacer un seguimiento del paciente por alguna posible recaída.<sup>7</sup>

#### 4.2.2. Asociada VHH-8 positivo y VIH negativos

A una parte de los pacientes que son VIH negativos, se les ha relacionado con la ECM asociada a VHH-8. La sintomatología que se presenta en estos pacientes es muy parecida con la que presentan los pacientes VIH positivos, como la linfadenopatía asimétrica y la esplenomegalia. Hay cierta frecuencia en cuanto a los niveles altos de PCR (Proteína C reactiva), hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, prueba de antiglobulina directa positiva y linfocitosis hemofagocítica. El VHH-8 puede detectarse mediante tinción LANA-1, además de que las características clásicas de ECM (centros germinales agotados, hiperplasia, infiltración de células plasmáticas, zonas de manto expandido, etc.). También es recurrente que haya posibilidad de riesgo de un Sarcoma de Kaposi, así como un aumento de riesgo de algún linfoma que este asociado con el VHH-8.<sup>4,7</sup>

#### 4.2.3. Idiopática

A pesar de que la ECMi tiene sintomatología, linfadenopatía en diversas localizaciones y los clásicos hallazgos que se presentan en la EC, hay ciertos síntomas que están más relacionados con este subtipo que en pacientes con ECM o ECU asociados con el VHH-8, como la autoinmunidad, que incluye la artritis y también la disfunción renal con proteinuria.<sup>2,7</sup>

Gracias a que hay una superposición de la presentación clínica de otras posibles enfermedades, lo primordial es entonces, descartar otros diagnósticos diferenciales, como por ejemplo el síndrome linfoproliferativo autoinmune, lupus sistémico, artritis reumatoide, algún linfoma o inclusive infecciones activas como VIH, tuberculosis o el virus de Epstein-Barr. No porque haya ausencia del VHH-8 quiere decir que no haya riesgo de desarrollar

Sarcoma de Kaposi o un linfoma plasmoblástico. Por lo que, en la actualidad, se han publicado los criterios de diagnóstico de consenso para el diagnóstico más acertado posible de esta enfermedad (fig. 18).<sup>7, 43</sup>

Figura 18 Criterios diagnósticos de consenso para ECMi.

<b>Criterios Principales</b>	
<b>Histología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centros germinales regresivos / atróficos (grado &gt; 2) con zonas de manto expandido compuestas de anillos concéntricos (apariciencia de "piel de cebolla")</li> <li>• Células foliculares dendríticas prominentes.</li> <li>• Hipervascularidad con un endotelio prominente en el espacio interfolicular y vasos que penetran en los centros germinales (apariciencia de "piruleta")</li> <li>• Plasmocitosis similar a una lámina y politípica en el espacio interfolicular (grado &gt; 2)</li> <li>• Presencia de centros germinales hiperplásicos.</li> </ul>
<b>Nódulos Linfáticos Agrandados</b>	2 nódulos linfáticos con un diámetro corto > 2 cm
<b>Criterios menores</b>	
<b>Clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas B</li> <li>• Hepatomegalia o esplenomegalia</li> <li>• Acumulación de fluidos</li> <li>• Neumonitis intersticial linfocítica</li> <li>• Hemangiomas cereza eruptiva o pápulas violáceas.</li> </ul>
<b>De Laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome inflamatorio: PCR elevada e hipoalbuminemia</li> <li>• Anemia</li> <li>• Trombocitopenia o trombocitosis</li> <li>• Proteinuria</li> <li>• Hiper gammaglobulinemia policlonal</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección activa o no controlada (HHV8, VIH, toxoplasmosis, EBV, CMV)</li> <li>• Enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil, síndrome linfoproliferativo autoinmune)</li> <li>• Malignidad (linfoma, mieloma múltiple, plasmacitoma, sarcoma de células dendríticas foliculares, síndrome de POEMS)</li> </ul>	
El diagnóstico de iMCD se realiza si están presentes 2 criterios principales y $\geq 2$ criterios menores.	

### 4.3. Presentaciones específicas de la Enfermedad de Castleman

#### 4.3.1. Pénfigo Paraneoplásico

Ésta por mucho, es la presentación más relevante que le compete a la odontología ya que presenta al igual que el pénfigo vulgar, manifestaciones bucales, por lo que es de suma importancia el conocimiento de esta patología, por ende, el odontólogo tiene una gran responsabilidad en realizar un diagnóstico oportuno y, de esta manera, mejorar el pronóstico.<sup>32</sup>

El pénfigo paraneoplásico es en sí la presentación clínica de una malignidad del pénfigo vulgar, en su gran mayoría por una malignidad de células B. La presencia de úlceras en la boca es la manifestación clínica más típica de pénfigo y hay una correlación con la Enfermedad de Castleman, por lo que se requiere de una revisión exhaustiva de la piel y el pulmón.<sup>30, 31</sup>

Las manifestaciones clínicas relacionadas con el pulmón incluyen disnea, hipoxemia, bronquiolitis obliterante y disfunción ventilatoria pulmonar obstructiva. De hecho, el pénfigo paraneoplásico es único porque también afecta aquellos tejidos que no están recubiertos por un epitelio plano estratificado, entonces de aquí viene que en el 30% de los casos haya compromiso a nivel pulmonar <sup>8, 32, 33</sup>.

Como se ha dicho antes, el signo clínico de mayor importancia del pénfigo paraneoplásico es la presencia de una estomatitis dolorosa, persistente y que además es resistente al tratamiento. En la gran mayoría de los casos es el primer signo clínico en hacerse presente y sus manifestaciones bucales más recurrentes son úlceras, erosiones, lesiones liquenoides y necróticas que pueden aparecer prácticamente en cualquier parte de la orofaringe, sobre todo

en los bordes laterales de la lengua y la extensión de la lesión hasta el bermellón de los labios (fig. 19) <sup>47</sup>.



Figura 19 Erosiones y costras en bermellón de labios.

Estas lesiones pueden extenderse hasta la mucosa genital y mucosa esofágica, e incluso se pueden ver estas ampollas en cabeza, cuello, tronco y la parte proximal de extremidades, en las que hay ampollas que se pueden extender, rodeadas de un halo eritematoso como si fuera un eritema multiforme (fig. 20).<sup>33</sup>



Figura 20 Erosiones y costras hemáticas.

En el tronco también hay a veces presencia de ampollas y placas eritematosas que vienen con estomatitis (fig. 21).<sup>31</sup>



Figura 21 Erosiones en los bordes laterales de la lengua; un área preferentemente afectado en el pénfigo paraneoplásico, aunque la estomatitis puede afectar a todas las áreas de la orofaringe.

Si se ve histopatológicamente al pénfigo paraneoplásico, podemos hallar acantosis suprabasal, dermatitis de interfase liquenoide y de igual manera puede que observemos queratinocitos que se encuentran necróticos (fig. 22).

33

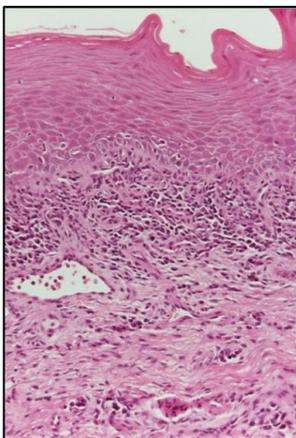


Figura 22 Despegamiento ampollar suprabasal

Se puede decir que es una combinación de hallazgos histológicos de patologías como el eritema multiforme, liquen plano y claro, el pénfigo vulgar. Hasta el día de hoy, no se conoce con precisión cual es la causa exacta por la que se producen estas lesiones mucocutáneas, se sabe por lo pronto que hay índices de actividad tanto humoral como celular.<sup>32</sup>

El pénfigo paraneoplásico también se caracteriza por tener anticuerpos policlonales tipo IgG y hay muchos

métodos en los que se puede identificar estos anticuerpos como el IFI, pruebas de inmunotransferencia (inmunoblotting), inmunoprecipitado y ELISA.<sup>32, 33</sup>

Para el diagnóstico de esta patología se han utilizado los criterios diagnósticos que fueron propuestos por Camisa y Helm en 1993, que son a su vez una modificación de los criterios que fueron propuestos primero por Anhalt y cols. en 1990 (fig. 23).<sup>30</sup>

<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios menores</b>
Erupción mucocutánea polimorfa.	IFI en vejiga de rata positiva.
Neoplasia interna asociada.	IFD de tejido perilesional que muestre patrón interqueratinocito y en la zona de la membrana basal.
Estudio de inmunoprecipitado positivo.	Acantólisis en la histopatología de alguna de las lesiones.
El diagnóstico se confirma con la presencia de los 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 o más menores.	

Figura 23 Criterios diagnósticos modificados.

No hay una histología específica de la EC, que tenga algún tipo de relación con el pénfigo paraneoplásico, sin embargo, tiene mayor incidencia de aparecer en la ECU. Los anticuerpos dirigidos a la desmoplaquina están presentes con frecuencia.<sup>31</sup>

Y como tratamiento los esteroides pueden usarse con un cierto éxito relativo, pero lo mejor es que se haga la extirpación quirúrgica de los tejidos lesionados por la EC, auxiliado por un tratamiento inmunosupresor basado en metilprednisona a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día por vía oral, asociado a un ahorrador, generalmente ciclosporina, que es el más usado, a una dosis de 5 mg/kg/día con disminución gradual de la dosis a medida que mejoren los síntomas.<sup>8, 33</sup>

### 4.3.2. Síndrome POEMS

El síndrome POEMS quiere decir que hay presencia de neuropatía periférica, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel. La neuropatía es por naturaleza, la característica dominante de este síndrome. Comienza como una neuropatía sensorial y los síntomas motores normalmente dominan con el tiempo. Hay niveles altos del VEGF en la EC. Muchos casos reportados de la EC con características asociadas son casos probables de POEMS. La diferencia radica en que mientras que en el síndrome POEMS el VEGF es la citocina que presenta el mayor aumento, en la ECM ya sea que presente neuropatía periférica o no, la IL-6 es la citocina con el mayor aumento. La neuropatía en pacientes con enfermedad de Castleman tiende a ser más sutil que la de los pacientes con POEMS con mieloma osteosclerótico y es más a menudo sensorial. Dentro de las características clínicas que también se han reportado en pacientes que padecen este síndrome, podemos incluir la ascitis, los derrames pleurales, la trombosis y las lesiones óseas (fig. 24).<sup>11, 38</sup>

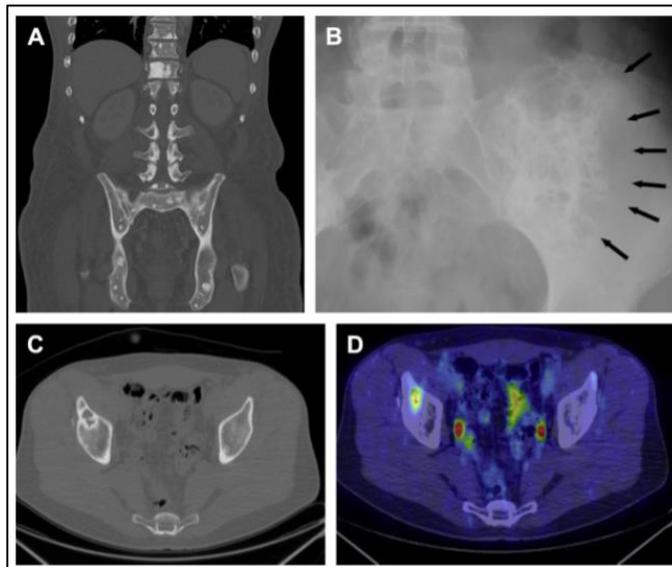


Figura 24 Lesiones de hueso en Síndrome POEMS. (A) Lesiones escleróticas difusas observadas en las ventanas óseas de la tomografía computarizada. (B) Lesión mixta lítica y esclerótica, lesión en burbujas de jabón. (C) Lesión lítica con borde esclerótico de isquion derecho. (D) Aidez de la lesión mediante fluorodeoxiglucosa.

Los nódulos linfáticos que se encuentran afectados presentan una histología muy parecida a las características histopatológicas que presenta la Enfermedad de Castleman (aproximadamente el 40% de los casos reportados).<sup>11</sup>

Los hallazgos histológicos de la dermis vienen desde hemangiomas que no son específicos, hasta pequeñas anomalías en la dermis que en apariencia se podría ver normal. Las biopsias de piel de aspecto normal han mostrado que hay red vascular subpapilar muy compleja con vasodilatación y anastomosis.<sup>11</sup> Las manifestaciones pulmonares incluyen la enfermedad pulmonar restrictiva, la función respiratoria neuromuscular alterada e incluso la hipertensión pulmonar, que pueden mejorar con una terapia eficaz.<sup>38</sup>

Una buena historia clínica y examen físico seguido de una prueba apropiada, en particular la evaluación radiográfica de los huesos, la correcta medición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aunado a un análisis cuidadoso de una biopsia de médula ósea puede diferenciar este síndrome de otras condiciones.<sup>10, 11</sup>

#### 4.3.3. Síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis de reticulina y organomegalia)

El síndrome TAFRO que ha sido descrito recientemente por Takai y cols. en 2010. Corresponde a un subtipo de ECMi y que comparte síntomas clínicos característicos de este síndrome, que son trombocitopenia (T), anasarca (A), fiebre (F), fibrosis de reticulina (R) y organomegalia (O). Al someter al paciente a una biopsia de nódulo linfático, en la muestra. Se puede observar que presenta características histológicas muy parecidas a las encontradas en la EC (fig. 25).<sup>10,13</sup>

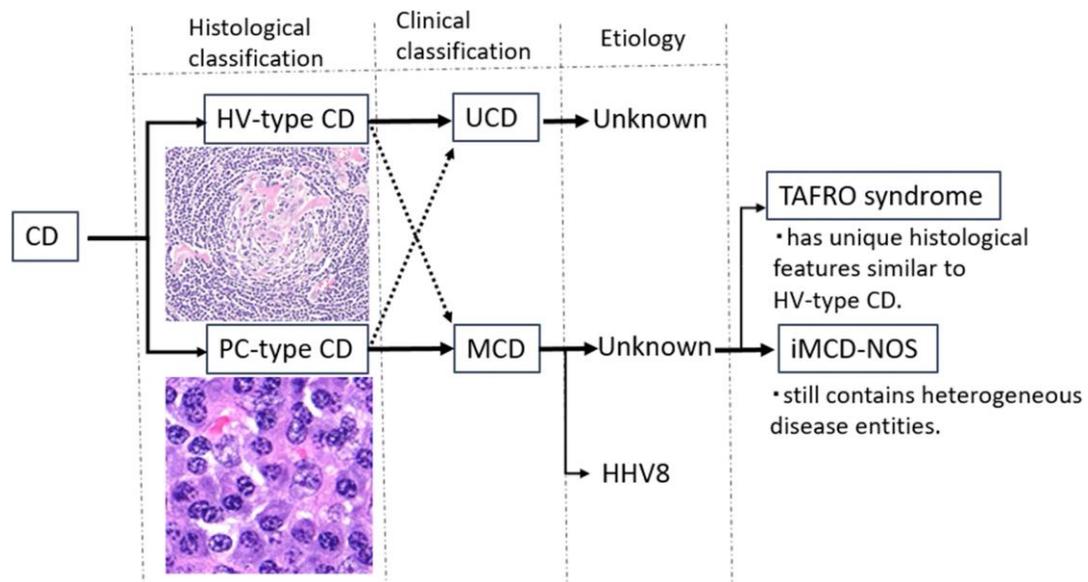


Figura 25 Relación entre EC y Síndrome TAFRO.

El hecho de que haya trombocitopenia y la ausencia de hipergammaglobulinemia es lo que permite levantar sospechas de síndrome TAFRO con respecto a la presentación típica descrita de ECMi.<sup>2, 13</sup>

Mientras que por otro lado la histopatología de los nódulos linfáticos que caracteriza a la EC se subdivide generalmente en una variante mixta y con características hipervasculares.<sup>13</sup>

A pesar de que el síndrome TAFRO y la ECMi no específica tienen muchas características tanto patológicas como clínicas, hay diversos criterios clínico-patológicos que se pueden usar para diferenciar entre estas dos divisiones de la ECMi (fig. 26).<sup>2, 13, 41</sup>

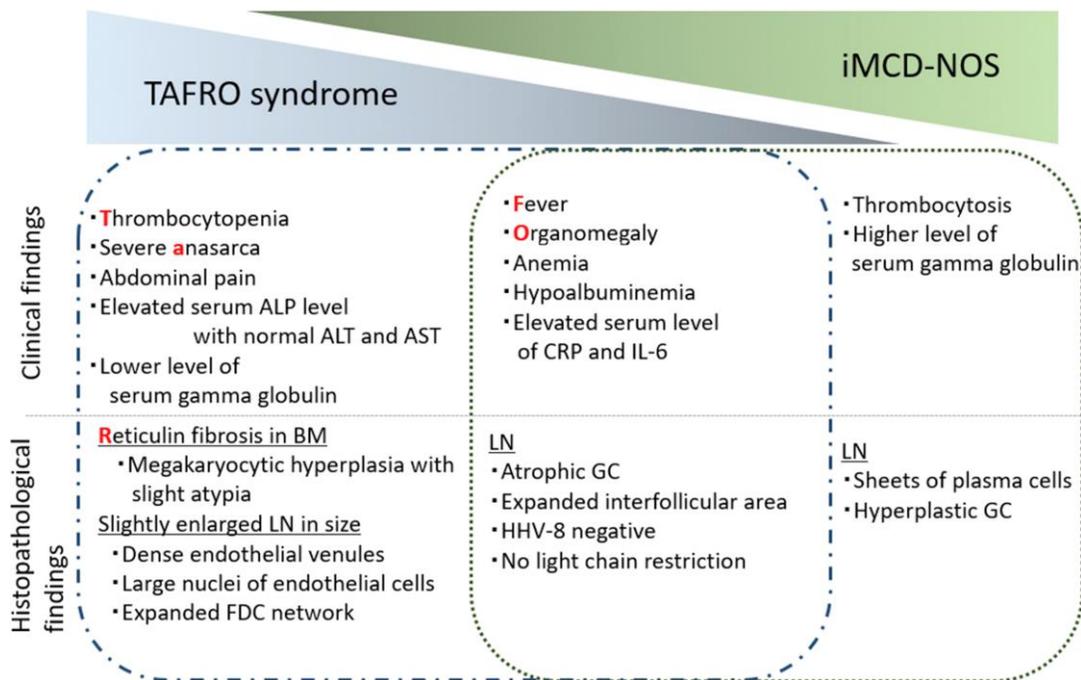


Figura 26 Características del Síndrome TAFRO y ECMi No Específica (ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; BM, médula ósea; PCR, proteína C reactiva; FDC, célula dendrítica folicular; GC, centro germinal; LN, nódulo linfático; NOS, no especificado de otra manera).

El resultado de este subgrupo puede ser peor que otro iMCD, pero hasta la fecha no hay tratamiento estándar disponible para el síndrome de TAFRO. Las principales opciones terapéuticas incluyen corticosteroides, terapia inmunosupresora (p. Ej., Ciclosporina A), rituximab o terapia basada en rituximab y terapias anti-IL-6.<sup>13, 41</sup>

Sin embargo, a pesar de que ahora se entiende que el síndrome TAFRO es una variante de iMCD, se necesitan más estudios para dilucidar la etiología del síndrome TAFRO y para diferenciarlo mejor de iMCD.<sup>13</sup>

#### 4.3.4. Diagnóstico diferencial

El hecho de poder observar las características de la Enfermedad de Castleman en una biopsia de nódulo linfático no quiere decir para nada que con eso podemos hacer un diagnóstico ya definido de EC. De hecho, hay diversas enfermedades que están relacionadas con este tipo de cambios histológicos en los nódulos linfáticos. El diagnóstico diferencial de la ECU es con otras enfermedades o trastornos en los que se ve involucrado el aumento de tamaño del nódulo linfático afectado, en los que lo más frecuentes de pensar son la hiperplasia folicular, linfoma de Hodgkin, linfadenitis por toxoplasma y cambios reactivos mayormente.<sup>7, 28</sup>

De 15 pacientes con diagnóstico preliminar de EC multicéntrico, el diagnóstico se ha confirmado en un 20%. El diagnóstico de CD se cambió al linfoma de Hodgkin (LH) en tres casos, a LNH en tres casos, a la enfermedad del tejido conectivo y tumores sólidos en dos casos respectivamente, a la amiloidosis primaria en un paciente y al mieloma múltiple en un paciente. En casos con afectación específica local, el diagnóstico de EC se ha confirmado en un 63,6%.<sup>7, 28</sup>

El rango de las enfermedades reveladas incluyó: una linfadenopatía reactiva en 6 casos, un tumor que no era de naturaleza linfoide en dos casos, HL en un paciente y NHL en los tres pacientes. En cuanto a la ECM, el diagnóstico diferencial más relevante es una neoplasia maligna de células B, también podemos encontrar un linfoma de Hodgkin o un linfoma no Hodgkin, y de forma primordial mieloma múltiple. Y en algunos casos algún trastorno de tipo autoinmune, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, que presentan características muy similares a las halladas en los casos de EC <sup>7, 20, 28</sup>.

## **CAPÍTULO 5 ENFERMEDADES RELACIONADAS A LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN**

### **5.1. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)**

En los pacientes que son diagnosticados con el VIH, es muy frecuente encontrar adenopatías, ya sea que el paciente infectado se encuentre en un estadio temprano o avanzado (SIDA), y también es recurrente el querer asociar estas linfadenopatías a infecciones oportunistas y neoplasias, y que éstas se encuentren en estados de reconstitución inmunológica. Las linfadenopatías se presentan en al menos una cuarta parte de los pacientes que se encuentran infectados con VIH en algún momento de la enfermedad. De manera previa a la instauración del SIDA, y generalmente en estadios iniciales, los nódulos linfáticos están aumentados de tamaño y se encuentran fácilmente por todo el cuerpo, aunque usualmente no desarrollan un tamaño mayor a 3 centímetros. La mayoría de pacientes con estos hallazgos tienen hiperplasia folicular con o sin fragmentación, mientras que el 90% de los pacientes con SIDA tienen los patrones de depleción o atrofia folicular<sup>4, 24</sup>.

La Enfermedad de Castleman que está relacionada con el VIH se encuentra principalmente en paciente que han adquirido el virus mediante prácticas sexuales homosexuales. Por lo que hay una estrecha relación entre estas dos enfermedades en la población homosexual.<sup>28</sup>

El subtipo de la EC que más se relaciona con el VIH y sus linfadenopatías asociadas es la Enfermedad de Castleman Multicéntrica, sin embargo, sólo hay un 2% de incidencia. Se le ha otorgado una relevancia al papel que juega el VIH en este subtipo de EC, esto es gracias a la alta capacidad que tiene este virus de replicación, así como la capacidad que tiene de generar una

estimulación de manera constante de los linfocitos B. Pero en la actualidad le dan más importancia gracias a nuevas investigaciones sobre el papel que juega el VHH-8 como uno de los agentes patogénicos más importantes en la ECM.<sup>4, 28, 44</sup>

### 5.1.1. Virus Herpes Humano 8 (Virus Herpes Asociado a Sarcoma de Kaposi)

Este virus, que también se conoce como el virus herpes asociado al Sarcoma de Kaposi (KSHV), es un gammaherpes, que incluye características que son clásicas de los herpes virus, como las fases latentes y líticas, además del hecho de que está relacionado con el virus de Epstein-Barr.<sup>4, 44</sup>

Es el agente etiológico causante del Sarcoma de Kaposi (KS), el linfoma difuso de células B grandes que por supuesto, está implicado de manera directa el KSHV, y el linfoma de derrame primario (PEL). De igual manera, en los años recientes se ha descubierto que este virus es la causa también de un síndrome cuyos pacientes que la padecen tienen síntomas inflamatorios graves que se asemejan mucho con la sintomatología sistémica de la ECM asociada al VHH-8, se le denominó a esta afección Síndrome de Citocina Inflamatoria, sin embargo, esta afección no tiene las características patológicas que si podemos ver en pacientes con ECM asociada al VHH-8.<sup>4, 28, 44</sup>

El desarrollo de los pacientes en los cuales ha sido diagnosticado la ECM asociada al VHH-8 tiene posibilidad de estar relacionado con la reducción o el deterioro funcional de las células NK invariantes (Inkt). Estas células a su vez, participan en el control de las células B que han sido infectadas por el virus de Epstein-Barr, esto a través de la activación de antígenos glucolípidos que están presentados a su vez por la molécula relacionada con la clase 1 del

complejo de histocompatibilidad principal, CD1d, además de estimular la expansión y maduración de otras células inmunes. En pocas palabras, el VHH-8 codifica diversas proteínas con el fin de permitir la evasión inmunológica, regulando las proteínas de superficie que se necesitan para la vigilancia inmunológica.<sup>4, 28</sup> El sarcoma de Kaposi se puede apreciar histológicamente en el mismo nódulo linfático afectado. Frecuentemente lo que se hace es una biopsia de médula ósea con el fin de hacer una evaluación de las citopenias, sin embargo, no es necesaria para determinar un diagnóstico (fig. 27).<sup>4</sup>

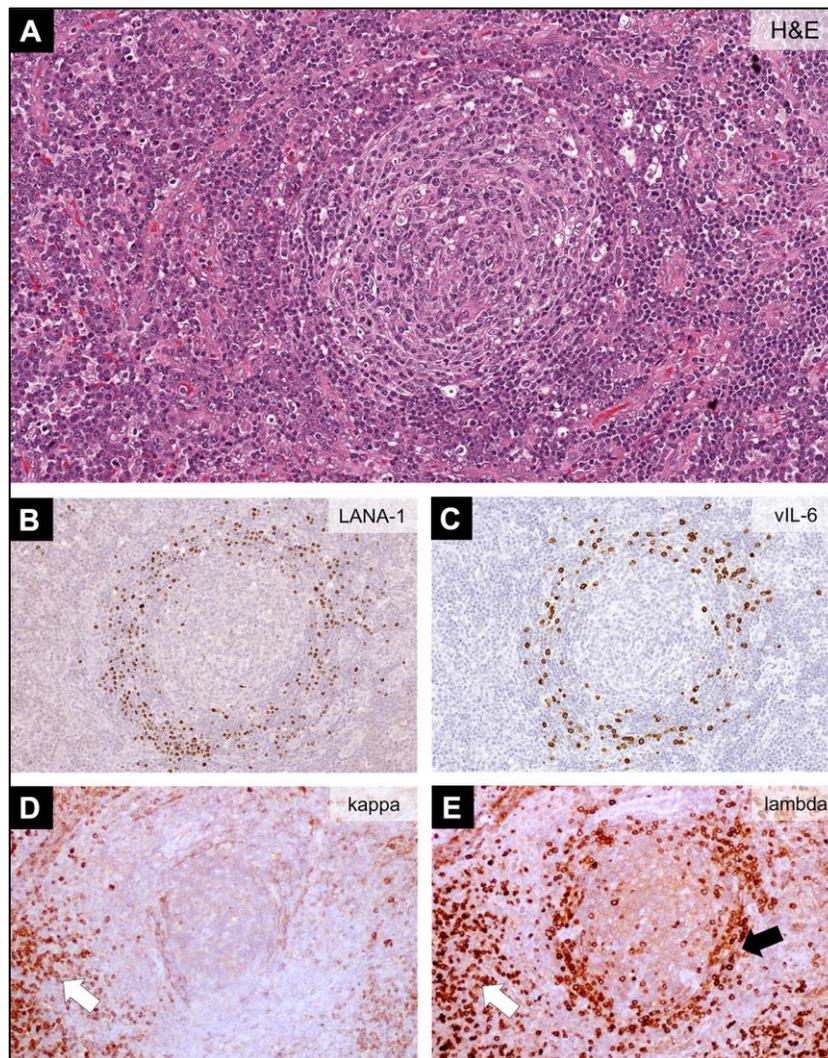


Figura 27 Nódulos linfáticos concomitantes SK y ECM asociado a VHH-8. (A) Tinción de hematoxilina-eosina demostrando SK concomitante (a la izquierda de la línea de puntos) y ECM (a la derecha de la línea de puntos). (B)

Inmunohistoquímica LANA-1 que resalta las células infectadas con KSHV. Tener en cuenta la citomorfología diferente de las células SK (flecha roja) y los plasmablastos en ECM (flecha negra). (C) inmunohistoquímica vIL-6 que muestra vIL-6 en una proporción de plasmablastos infectados con KSHV. (D, E) Inmunohistoquímica de la cadena ligera kappa y lambda que muestra una expresión lambda restringida en los plasmablastos infectados con KSHV (flecha negra), mientras que las células plasmáticas interfoliculares son politépicas (flechas blancas).

En general, la característica que predomina más en la médula ósea es la plasmocitosis con agregados linfoides y células mononucleares que han sido infectadas con el VHH-8 que casi no se llegan a observar.<sup>24</sup>

## 5.2. Linfomas (No Hodgkin y Hodgkin)

Los linfomas de una manera general vienen del tejido linfoide y gracias a la expansión clonal de una o varias líneas linfoides (ya sean los linfocitos B o T y en raras ocasiones las NK), lo que divide a los linfomas en dos grandes grupos: El linfoma Hodgkin (LH) y el linfoma No Hodgkin.<sup>3, 24, 34</sup>

Fue en 1932 cuando se realizó la primera descripción de la enfermedad de Hodgkin, esto en base a diversos estudios a pacientes jóvenes que en ese entonces presentaban adenopatías supradiafragmáticas, que tenían una tasa de mortalidad alta al cabo de unos años.<sup>24, 34</sup>

Sin embargo, gracias a las investigaciones y la mejoría en el diagnóstico oportuno, aunado a las alternativas de tratamiento, es uno de los tipos de cáncer con mayores probabilidades de supervivencia, que actualmente tiene tasas de curación a largo plazo que se encuentran entre el 70% y el 95%.<sup>24</sup>

En la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Se le nombra a esta patología ahora como Linfoma de Hodgkin, Y se le conoce como un

linfoma B esto gracias a que hay una considerable escasez de células tumorales, y por lo tanto hay una reacción tipo celular alrededor de ellas.<sup>24, 34</sup>

El Linfoma No Hodgkin (LNH) es un conjunto de enfermedades que tiene una estrecha correlación entre ellas. El LNH tiene diversas variedades histológicas, y cada una de ellas se caracteriza por que hay una transformación maligna de las células linfoides, esto influye en su arquitectura, en su morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas que son distintas.<sup>24, 34</sup>

El linfoma No Hodgkin es diagnosticado por lo general mediante estudios histopatológicos, con mayor frecuencia al mismo tiempo que es diagnosticada la Enfermedad de Castleman o bien, se le ha diagnosticado una vez que se ha confirmado el diagnóstico de EC.<sup>24</sup>

El linfoma no Hodgkin es el que se le ha relacionado con mayor frecuencia con la ECM que con el otro subtipo, la ECU. Se hizo una revisión con 8 pacientes es los que se le había asociado el LNH con la EC Unicéntrica y se encontró que en menos del 30% de los casos se había observado el LNH en el mismo lugar que la Enfermedad de Castleman Unicéntrica.<sup>3, 24, 34</sup>

Por el contrario, la ECU está mayormente asociada con la enfermedad de Hodgkin o Linfoma de Hodgkin, y no tanto así con la ECM. Esta relación se presenta más en la variante de células plasmáticas de la ECU, y una variante específica interfolicular de la Enfermedad de Hodgkin.<sup>3</sup>

Y claramente el pronóstico para los pacientes que tengan asociación de la ECU y el Linfoma de Hodgkin es considerablemente mejor que los pacientes a los que se les ha relacionado con el linfoma No Hodgkin <sup>3, 24</sup>.

### 5.3. Enfermedad de Rosai-Dorfman

La enfermedad de Rosai-Dorfman consta de un trastorno histiocítico proliferativo diagnosticado, también se le ha denominado Histiocitosis sinusoidal, esta es una patología muy rara y benigna en la cual es caracterizada por una sobreproducción de histiocitos, además de la presencia de infiltración tisular provocada por estos histiocitos que para los marcadores de inmunohistoquímica, resulta positivo para S-100 y negativo para CD1a, además de la presencia de agregados de células plasmáticas, frecuentemente con cuerpos de Russell.<sup>6</sup>

Las linfadenopatías del cuello son la zonas más frecuente o clásica para que se permita la acumulación de los histiocitos, por otro lado, la acumulación de histiocitos también puede ser extranodular. Los sitios donde más frecuentemente podemos ver esta acumulación de histiocitos son la piel, el tracto respiratorio alto y las cavidades sinusales.<sup>6</sup>

Presenta cuadro clínico caracterizado por aumento de volumen de los nódulos linfáticos del cuello de manera bilateral y no dolorosa, asociado con fiebre, leucocitosis, elevación en la velocidad de sedimentación e hipergammaglobulinemia policlonal. esta presentación clínica dramática ayudó a reconocer la enfermedad y llevó a identificar sus características histológicas.<sup>6</sup>

La sintomatología, sin embargo, depende del sitio afectado, el nombre proviene de Ronald F. Dorfman y Juan Rosai que lo describieron como Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva en el año de 1990.<sup>6</sup>

Otra de las características clásicas de esta patología, aunque cabe destacar que carece de ser específica, es la emperipolesis (presencia de una célula

intacta dentro del citoplasma de otra célula.). Aunque en un principio fue considerada como una afección inflamatoria/reactiva, los nuevos hallazgos moleculares dan hincapié a que algunos casos tendrían la posibilidad de ser consideradas como un proceso neoplásico de bajo grado.<sup>6</sup>

Se presenta con más frecuencia en la primera y segunda décadas de la vida y hay predisposición en personas de raza negra. El curso habitual de esta enfermedad es que tienda a ser benigno, aunque hay regresión espontánea en muchos casos o que tengan alguna respuesta a la terapia, pero aproximadamente un porcentaje menor al 10% de los pacientes presentan una rápida progresión de la enfermedad, que ocasiona la muerte del paciente gracias a una infiltración local de estructuras vitales.<sup>6</sup>

Es importante el conocimiento se esta enfermedad ya que presenta sintomatología muy similar a la de la Enfermedad de Castleman, además de las linfadenopatías en la zona del cuello, el diagnóstico diferencial se da a partir de las características histológicas, ya que la enfermedad de Rosai-Dorfman se distingue gracias a la emperipolesis <sup>6</sup>.

#### 5.4. Enfermedad Asociada a IGg4

Esta enfermedad (también llamada IGg4-RD) cuya etiología hasta la fecha aún permanece sin conocerse, hay posibilidad de que sea una afección autoinmune. La enfermedad en un principio fue descrita afectando al páncreas de una forma inicial, que ahora se le ha denominado como Pancreatitis autoinmune tipo I. Se trata de un trastorno cuyo diagnóstico histológico es de vital importancia, teniendo como características principales, fibrosis estoriforme (enmarañado e irregularmente verticilado), infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas, y flebitis obliterativa (pileflebitis),

siendo frecuente, además, la existencia de un infiltrado por eosinófilos leve o moderado.<sup>27, 29</sup>

Se presenta de modo predominante en varones mayores de 60 años y la manifestación renal más frecuente es la nefritis tubulointersticial, que aparece como una insuficiencia renal aguda o crónica o como nódulos o masas renales radiológicas, o ambas. En algunos casos se acompaña de alteraciones urinarias, lo que obliga a descartar un proceso glomerular, fundamentalmente una nefropatía membranosa. La mayoría de las veces se asocia con lesiones extrarrenales esclerosantes en varios órganos o glándulas, sobre todo, sialoadenitis, linfadenopatía, etc. Es más frecuente en varones (75-85 %) de 60-70 años (rango 20-81)19-23, salvo en casos limitados a cabeza y cuello, donde no hay diferencias por sexo.<sup>27, 29</sup>

La pancreatitis autoinmune tipo 1 es el prototipo de IgG4-RD y la forma extrapancreática más frecuente es la colangitis esclerosante. Puede afectar prácticamente a todo el organismo: hipófisis, glándulas salivales y lacrimales (la enfermedad de Mikulicz afecta a las glándulas lacrimal, parótida y submandibular), ojos, órbitas, sistema nervioso central y periférico (paquimeningitis, neuritis infraorbitaria), tiroides (tiroiditis de Riedel y la variante fibrosa de la tiroiditis de Hashimoto), nódulos linfáticos, mediastino, pulmón, pleura y pericardio, mamas, estómago, hígado y vías biliares, retroperitoneo (periaortitis, fibrosis retroperitoneal), riñón, próstata y la piel (pseudolinfoma cutáneo).<sup>27, 29</sup>

Hay dos tipos de presentación de la IGg4-RD que son:

Sintomática: fiebre, fatiga, anorexia o dolor abdominal, frecuentemente con linfadenopatía que a veces es el signo inicial, y datos de rinitis alérgica o asma bronquial hasta en un 40 % de los pacientes.<sup>27</sup>

Asintomática: diagnóstico incidental por alteraciones de laboratorio y/o de imagen por la presencia de una masa (pseudotumor orbitario, masa renal o pancreática, nódulos pulmonares) o por el agrandamiento difuso de un órgano (pancreatitis) o glándula.<sup>27</sup>

El diagnóstico diferencial en IgG4-RD es amplio e incluye: neoplasias hematológicas, enfermedad de Castleman, enfermedad de Erdheim-Chester, enfermedad de Rosai-Dorfman, neoplasias sólidas, infecciones (tuberculosis, abscesos, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, sífilis), enfermedades autoinmunes (granulomatosis con poliangitis, granulomatosis con poliangitis y eosinofilia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal) u otros (aterosclerosis, colangitis esclerosante primaria).<sup>27, 29</sup>

## CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO

Cada uno de los diferentes subtipos de la Enfermedad de Castleman (ECU, la ECM asociada a VHH-8 con o sin coinfección de VIH y la ECMi) requiere un tipo de tratamiento diferente.<sup>28</sup>

Lo idóneo es que haya una atención multidisciplinaria donde se pueda el paciente tratar con un especialista, ya sea un hematólogo o un internista, además de varias especialidades médicas y quirúrgicas que puedan estar involucradas ya sea de manera directa o indirecta en el proceso, en pocas palabras la atención idónea se encuentra en un hospital de especialidades. El hecho de que pueda intervenir además un patólogo experimentado en el diagnóstico puede llegar a ser determinante.<sup>28</sup>

### 6.1. Enfermedad de Castleman Unicéntrica

Cirugía: La cirugía nos permite realizar un diagnóstico el cual está basado en el tejido y si es posible el realizar una resección completa, también de igual forma es posible obtener la cura de la afección. La exéresis quirúrgica del conglomerado adenopático como única modalidad de tratamiento, es el tratamiento de elección para la ECU. Alrededor del 95% de los pacientes a lo que se les hace la resección quirúrgica, permanecen sin recaídas a largo plazo.<sup>3</sup>

El objetivo principal que tiene el abordaje quirúrgico en la ECU debe ser la resección de manera completa de los nódulos linfáticos afectados que además incluya los márgenes de resección libres, en caso de que se trate de un grupo

de nódulos que estén involucrados, entonces se procede a una linfadenectomía sistemática.<sup>3</sup>

La extirpación quirúrgica completa también nos ayuda a eliminar la sintomatología sistémica que puedan presentarse en el paciente. Se piensa en la cirugía de reducción de masa cuando la lesión involucra estructuras vitales, esto con un fin preventivo o de evitar el lesionar estas estructuras. Por otro lado, la resección si se hace de manera parcial, en conjunto con observación clínica, corre el riesgo de que haya recurrencias inclusive en un periodo prolongado de hasta 11 años tras la resección incompleta.<sup>3</sup>

Radioterapia: Esta es una buena opción de tratamiento alternativa para los pacientes con ECU que, por alguna circunstancia, no se pudieron hacer la resección quirúrgica de manera completa. Se realizó un estudio en 17 pacientes que fueron diagnosticados con la ECU, se les dio tratamiento solo con radioterapia local, a lo que 6 pacientes lograron una muy buena respuesta al tratamiento y 7 una respuesta parcial. Tras un rango promedio que se les hizo a los pacientes de seguimiento, 3 pacientes habían fallecido. Sin embargo, también ha habido informes de casos reportado en los que se habían detectado graves intoxicaciones tras la radioterapia en pacientes con ECU. A raíz de esto se optó por una modulación de la radiación, que resultó en una mejor opción de tratamiento.<sup>3</sup>

Otras opciones terapéuticas: Ha habido casos en los que hay pacientes cuya carga de enfermedad es baja, y por diversas circunstancias, no puedes ser tratados mediante la cirugía o la radioterapia, por lo que se han optado por usar opciones terapéuticas sistémicas que por lo general se utilizan para tratar casos de ECM, como la quimioterapia, el rituximab o terapia anti IL-6.<sup>3</sup>

Estas opciones se utilizan en aquellos pacientes con ECU, que presentan sintomatología sistémica, pero no pueden ser tratados mediante cirugía o radioterapia, o en aquellos pacientes que muestran una resistencia a dichos tratamientos. En algunos casos se ha descrito remisión completa con rituximab sin necesidad de cirugía posterior. Las técnicas de embolización arterial prequirúrgica en masas grandes son aceptables en algunos casos.<sup>3, 25, 28</sup>

## 6.2. Enfermedad de Castleman Multicéntrica asociada al VHH-8.

El tratamiento antirretroviral está indicado para todos aquellos pacientes que son VIH positivos, aunque no sea un tratamiento suficiente para la ECM asociada al VHH-8. Por lo que además de usar un tratamiento mediante antirretrovirales, es necesario que también se adjunte un tratamiento que requiere ser específico para la ECM-VHH-8, y estos dos tratamientos se deben utilizar al mismo tiempo.<sup>4</sup>

Los casos en los que se utilizan estas dos opciones de tratamiento, sobre todo en los pacientes VIH positivo, pueden obtener remisiones largas en el TAR (Tratamiento Antirretroviral) junto con una terapia adecuada de la MCD asociada al VHH-8.<sup>46</sup>

Aun a pesar de que no se ha demostrado como tal la efectividad de la TAR en la prevención de posibles recaídas, esta terapia sin duda disminuye la mortalidad relacionada con el VIH.<sup>4</sup>

Se han utilizado diversas quimioterapias que tienen su actividad principalmente en los linfomas de células B para tratar la ECM-VHH-8. Estas incluyen el etopósido, la vincristina, la vinblastina, la ciclofosfamida y la doxorubicina. Pero la quimioterapia no tiene una gran eficacia por si sola.<sup>4, 46</sup>

Una de las mejoras más importantes en la respuesta al tratamiento de los pacientes con ECM es sin duda el uso que se le ha dado al rituximab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD20 (reguladora de la activación de las células B).<sup>4</sup>

Lo interesante es que este anticuerpo sea efectivo incluso sabiéndose que las células B son CD20 negativas, quizás esto sea por que las células B que si son positivas al antígeno CD20 secretan citocinas inflamatorias y sirven como un importante reservorio potencial en la replicación del VHH-8.<sup>46</sup>

Quizás uno de los inconvenientes más grandes utilizando el rituximab en estos pacientes con ECM-VHH-8 asociado al VIH, es la exacerbación de un Sarcoma de Kaposi, porque a pesar de que en pacientes que fueron tratados con rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup>, la supervivencia a nivel mundial fue del 95%, más de un tercio de esos pacientes desarrolló Sarcoma de Kaposi.<sup>4, 46</sup>

El rituximab también ha demostrado eficacia en pacientes que no son VIH positivos, causado por la liberación de citocinas puede haber fiebre, y el tratamiento con este anticuerpo se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar un Linfoma No Hodgkin en pacientes con ECM-VHH-8.<sup>4</sup>

La terapia antiherpesvirus también se ha evaluado en pacientes con ECM asociada al VHH-8, aunque la terapia basada en rituximab es generalmente el tratamiento de elección, las dosis altas de AZT y valganciclovir pueden ser una alternativa útil para los pacientes con enfermedad leve o que no pueden tolerar el rituximab.<sup>4</sup>

El tratamiento para esta variante de la ECM, requiere forzosamente ser personalizado.<sup>4, 28</sup>

La terapia de la ECM asociada al VHH-8 no solamente se debe hacer en base a los hallazgos radiológicos, si no a la sintomatología, y hallazgos anormales de laboratorio, de igual manera la duración de la terapia requiere basarse en la sintomatología (fig. 28).<sup>4</sup>

Figura 28 Tratamientos para la ECM asociado al VHH-8.

Terapia	Dosis	Mecanismo de acción	Cuando usarlo
<b>Rituximab</b>	375 mg / m <sup>2</sup> semanales × 4 semanas	Agota las células B CD20 + secretoras de IL-6	Enfermedad sintomática leve
<b>Rituximab + doxorubicina liposomal</b>	Rituximab 375 mg / m <sup>2</sup> + doxorubicina liposomal 20 mg / m <sup>2</sup> cada 3 semanas hasta la meseta de respuesta	Adición de quimioterapia citotóxica para tratar plasmablastos CD20-MCD y células fusiformes KS	Enfermedad agresiva y / o KS concurrente
<b>Rituximab + etopósido</b>	Rituximab 375 mg / m <sup>2</sup> + etopósido 100 mg / m <sup>2</sup> IV semanalmente x 4 semanas	Adición de quimioterapia citotóxica para tratar plasmablastos CD20-MCD	Enfermedad agresiva
<b>AZT + valganciclovir</b>	Zidovudina 600 mg PO cada 6 h + valganciclovir 900 mg PO cada 12 h, día 1 a 7 del ciclo de 21 días	Terapia citotóxica activada por virus	Enfermedad leve con SK concurrente y / o pacientes alérgicos a rituximab

Las terapias basadas en rituximab han conducido a una mejora drástica, ya que la mayoría de los estudios recientes informaron una supervivencia general de más de 90% a 5 años.<sup>4</sup>

A medida que los pacientes con ECM asociada a KSHV continúan viviendo más tiempo con enfoques de tratamiento establecidos y experimentales, los clínicos deben permanecer atentos a una recaída de MCD y desarrollo de otras enfermedades asociadas con el herpesvirus del sarcoma de Kaposi.<sup>4</sup>

### 6.3. Opciones terapéuticas para Enfermedad de Castleman Multicéntrica Idiopática

Un diagnóstico adecuado y el reconocimiento de todas las variantes que se pueden presentar en la Enfermedad de Castleman Multicéntrica son de vital importancia para así poder dar las distintas opciones terapéuticas que cada variedad requiere.<sup>2, 35, 41</sup>

La mayoría de la comunidad científica se ha centrado en los pacientes que son VIH positivos, que además están asociadas a la ECM-VHH-8. Ésta es una enfermedad que requiere de una opción terapéutica con un enfoque totalmente distinto basado en rituximab aunado a otros medicamentos como etopósido.<sup>13</sup>

Es importante que no siempre la distinción entre la ECMi y la EC unicéntrica es absoluta y que hay casos en los que se ve afectado de manera más limitada los nódulos linfáticos, y se les llega a conocer como EC “regional” o “oligocéntrica”. Estos pacientes carecen de sintomatología asociada o de marcadores proinflamatorios, estos pacientes requieren tratarse como ECU.<sup>2</sup>

En los pacientes con ECMi se ha utilizado una gran variedad de tratamientos para poder controlar la enfermedad. Dentro de las diversas modalidades que hay en terapia, se incluyen la cirugía, los corticoesteroides, rituximab, quimioterapia combinada, trasplante autólogo de células madre, agentes novedosos como bortezomib, talidomida, el antagonista de IL1, anakinra y otras moléculas inmunomoduladoras, como Interferón  $\alpha$  y ácido retinoico todo trans.<sup>35, 41</sup>

**Cirugía:** La resección quirúrgica completa no es precisamente la mejor opción para la ECMi, así como del mismo modo, no hay indicadores consistentes de un papel establecido para la radioterapia en la ECM. Los pacientes con síndrome de POEMS coexistente y un plasmocitoma localizado pueden beneficiarse de Radioterapia local, aunque no está claro en qué medida se mejoraría cualquier ECMi asociada.<sup>2, 41</sup>

**Corticoesteroides:** Los corticoesteroides pueden suprimir la hipercitocinemia en la ECMi, pero el lado negativo nos dice que requiere una alta dosis, y por consiguiente no se puede mantener por un periodo prolongado.<sup>2, 35</sup>

Los esteroides pueden ayudar para un control de la fase inicial de la enfermedad, si los combinamos con quimioterapia, rituximab o tratamiento con mAb anti-IL6 y deben considerarse como un tratamiento complementario. Los pacientes seleccionados pueden beneficiarse de la terapia con esteroides a dosis bajas en el entorno de mantenimiento, generalmente en combinación con otros agentes.<sup>2</sup>

**Quimioterapia:** No se ha realizado una evaluación sistemática de la quimioterapia en estudios controlados. Lo que es lo más adecuado respecto a la quimioterapia es que se utilice como “terapia de rescate”. Esto debido a que agentes como el rituximab tienen una alta toxicidad, si lo vemos desde este

punto de vista, una rápida intervención de una quimioterapia combinada puede ser crucial para la supervivencia.<sup>2</sup>

**Rituximab:** El uso del rituximab se ha recomendado de igual forma para el tratamiento de la ECMi, ha sido recomendado por las principales directrices de la Red Nacional Integral de Cáncer como una de las terapias más utilizadas para el tratamiento de esta enfermedad. El rituximab elimina un reservorio de células B CD20+ y plasmablastos en los que el VHH-8 replica líticamente, (por lo que se recomienda su uso en la ECM asociada al VHH-8). Y aunque aún no hay datos concisos en cuanto a su efectividad, el uso de rituximab está firmemente arraigado en el tratamiento de iMCD y se percibe como una terapia de duración limitada, que puede inducir remisiones duraderas.<sup>2, 41</sup>

**Agentes anti-IL-6:** La introducción de mAbs dirigidos a la ruta de IL6 es una contribución importante al arsenal terapéutico para la ECMi. El primero de ellos es el Tocilizumab es un mAb Igk humanizado que se une tanto a las formas solubles como a las membranas del IL6R. Mientras que el Siltuximab es un mAb Igk humano-murino quimérico, que se une directamente a IL6.<sup>2, 41</sup>

Tocilizumab mejoró los síntomas clínicos y redujo los niveles de PCR, fibrinógeno, amiloide A sérico y globulinas gamma en todos los pacientes. También se demostró una resolución virtual completa de la adenopatía linfática mediante tomografía computarizada (TC), y la repetición de la biopsia de los nódulos linfáticos durante la terapia mostró una mejoría en los cambios histológicos con reducción del número y tamaño de los folículos, así como una disminución de la vascularización en términos de capilares hialinos en las zonas interfoliculares.<sup>2</sup>

Tocilizumab tuvo una actividad significativa en el tratamiento de iMCD con una toxicidad aceptable.<sup>2</sup>

El siltuximab es un mAb neutralizante de IL6, que evita que el IL6 se una a la IL6R tanto soluble como unido a la membrana. Tiene una alta afinidad por la IL6 humana, pero no se une a la IL6 viral. Tanto tocilizumab como siltuximab parecen ser igualmente efectivos en el manejo de iMCD y tienen un perfil de toxicidad similar.<sup>2</sup>

Las desventajas de ambos fármacos son que el tratamiento no es curativo y es esencialmente de por vida porque se han reportado recaídas al interrumpir el tratamiento. La trombocitopenia leve es común, al igual que el aumento del colesterol. A veces se presenta una elevación leve de los niveles de bilirrubina se produce.<sup>2, 41</sup>

Se ha hecho un algoritmo para el tratamiento de la ECMi que se puede observar en la imagen de abajo. Es necesario hacer una adecuada selección de la terapia adecuada para cada paciente de forma individual (fig. 29).<sup>2, 35, 41</sup>

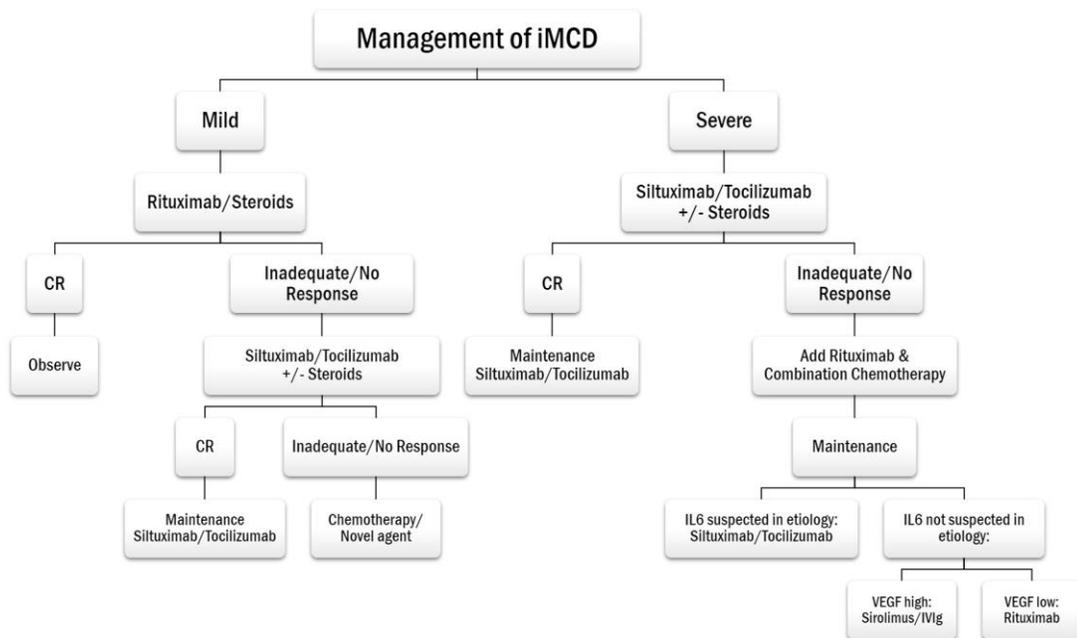


Figura 29 Algoritmo terapéutico para el manejo de la ECMi. La terapia de primera línea de ECMi está determinada por la gravedad de la enfermedad en la presentación. Las modificaciones adicionales a la estrategia de tratamiento dependen de la respuesta al enfoque de primera línea y las características clínicas.

### 6.3.1. Manejo clínico para Síndrome TAFRO

En la actualidad no hay un tratamiento en específico para este síndrome. Dentro de las principales opciones terapéuticas podemos encontrar corticoesteroides, terapia inmunosupresora (Ciclosporina A), rituximab o terapia basada en rituximab y terapias anti IL-6 (tocilizumab y siltuximab).<sup>13</sup>

En un estudio realizado a 25 pacientes originarios de Japón diagnosticados con el síndrome TAFRO, el 47.8% de los pacientes tuvieron una respuesta positiva a la terapia inicial con corticoesteroides, aunque hubo algunos casos en los que se tuvo que hacer intervenciones terapéuticas adicionales y 3 pacientes fallecieron (2 por causa del mismo síndrome y 1 por sepsis).<sup>13</sup>

Masaki y cols. propusieron una estrategia para el tratamiento del síndrome TAFRO, que además del tratamiento inicial con prednisolona en altas dosis (1mg/kg al día durante 2 semanas) con tratamiento de pulso de metilprednisolona o bien, hacerlo mediante reducción gradual (500-1000 mg al día por 3 días) en aquellos casos que fueran emergentes. Pero, esta propuesta enfocada al tratamiento necesita de una investigación prospectiva, ya que se hizo en base a muy pocos casos.<sup>13</sup>

Sin embargo, en occidente y más específicamente en Norteamérica, Europa y países sudamericanos como Brasil, se ha aprobado el uso del siltuximab, que bloquea de una manera eficaz la vía de señalización de la IL-6, por lo que controla de manera efectiva algunos o varios de los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio en aquellos pacientes con ECMi.<sup>13</sup>

En otro estudio realizado se vio que el siltuximab podría mejorar la tasa de respuesta completa en pacientes con ECMi con variante de TAFRO, si los

comparamos con tratamientos utilizados anteriormente como la quimioterapia o el uso de corticoesteroides.

Por lo que en la actualidad podemos decir que el primer tratamiento de elección para tanto la ECMi como el Síndrome TAFRO es el siltuximab, esto aunado a una dosis de corticoesteroides como coadyuvante para remediar los síntomas agudos que se puedan presentar. Sin embargo, ya que la IL-6 no juega un papel patógeno importante en el síndrome TAFRO, entonces puede que se necesite hacer uso de tratamientos que sean más específicos. <sup>2, 13, 40,</sup>

41

## CONCLUSIONES

A pesar de que, en la actualidad, la comprensión y entendimiento de esta enfermedad ha mejorado significativamente en los últimos 60 años de manera lenta, lo que consecuentemente nos ha llevado a una mayor posibilidad de supervivencia y calidad de vida del paciente, aun se requieren hacer más investigaciones sobre el entendimiento y tratamiento de esta enfermedad.

En el caso de la ECU con variante hialino-vascular, el tratamiento de elección continúa siendo definitivamente la resección quirúrgica siempre y cuando esto sea posible, y el uso de otros tratamientos secundarios potencian la posibilidad de citoreducción y potencial resecabilidad

El pronóstico de vida de los pacientes ha mejorado sin duda, con el advenimiento de esquemas de quimioterapia combinada, y la evidencia más clara es sin duda la disminución en la tasa de mortalidad con los esquemas que antiguamente se usaban.

En última instancia, los descubrimientos en la era molecular moderna proporcionan información sobre la patogénesis, la fisiopatología y conducen a avances en la terapia y a la resolución de múltiples afecciones que pueden compartir características patológicas superpuestas.

La Enfermedad de Castleman es una entidad heterogénea que tiene una presentación y resultados clínicos muy variados. Por lo que es importante saber que cada subtipo requiere ser identificado y tratado por las complicaciones específicas. Se requiere aún una investigación extensa y cuidadosa para descartar los diagnósticos diferenciales.

Como cirujanos dentistas nos compete el conocimiento de ésta enfermedad, debido a que en el manejo diario de pacientes, al realizar una buena historia clínica poniendo no solo énfasis en los órganos dentarios, sino también en la auscultación de tejidos blandos, podemos llegar a encontrar nódulos linfáticos hipertróficos; y como parte de nuestra función en el manejo de pacientes con patologías de cavidad bucal, es importante poder descartar el motivo de este padecimiento, ya sea por un proceso infeccioso asociado o hasta una neoplasia.

En el caso de la enfermedad de Castleman el conocimiento de cómo se presenta clínicamente, sus signos y síntomas nos ayudarán a poder distinguirla de otras enfermedades o asociarla a la presentación inicial de algunas enfermedades asociadas, como la relacionada a VIH por el VHH8, una enfermedad autoinmune, como el pénfigo paraneoplásico, o simplemente poder descartar infecciones y así poder remitir al paciente a tiempo para un diagnóstico oportuno y su posterior tratamiento.

Siendo nosotros como personal profesional de la salud, un puente en el diagnóstico oportuno de este padecimiento y así remitir al paciente a patología o cirugía maxilofacial a fin de llegar al diagnóstico y tratamiento adecuado que puede mejorar las expectativas de vida y pronóstico del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. B. Castleman, L. Iverson, V.P. Menendez. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 9 (4) (1956), pp. 822-830.
2. van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of Idiopathic Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):89-106.
3. Wong RSM. Unicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):65-73.
4. Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):75-88.
5. Wick MR, O'Malley DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: Diagnosis & differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2018 Jan;35(1):61-66.
6. Piris MA, Aguirregoicoa E, Montes-Moreno S, Celeiro-Muñoz C. Castleman Disease and Rosai-Dorfman Disease. *Semin Diagn Pathol*. 2018 Jan;35(1):44-53.
7. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):53-64.
8. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):37-52.

9. Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):23-36.
10. Mauermann ML. The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):153-163.
11. Dispenzieri A, Kourelis T, Buadi F. POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):119-139.
12. Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman Disease Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):11-21.
13. Igawa T, Sato Y. TAFRO Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):107-118.
14. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):1-10.
15. Leak LV, Burke JK. Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. *J. Cell. Biol.* 36, 1968, 129-149.
16. Tórtora G, Grabowski S. Principios de anatomía y fisiología 9ª Ed. México: Editorial Oxford University Press; 2000.
17. Stevens. Histología Humana. 2ª Ed. Harcourt: Editorial Mosby; 1998.

18. Latorre Villalonga J, Maeso Lebrún J. Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema linfático. 1ª Ed. Barcelona: Editorial Edika-Med; 1991.
19. Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 4º Ed. México: Panamericana; 2008.
20. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol*. 2009 Jul;16(4):236-46.
21. Garcipérez de Vargas FJ, Vega J, Fernández H, Mogollón MV, Porro R, Gómez-Barrado JJ. Castleman disease infiltrating great vessels and right atrium. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jul;65(7):669-70.
22. Hamilton J, Mandel L. Rare Submandibular Presentation of Pediatric Castleman Disease: Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Apr;75(4):763-766.
23. Kumar S, Bishnoi K, Murugavaithianathan P, Panwar VK. Castleman's Disease Presenting as Localized Abdominal Mass and Paraneoplastic Pemphigus. *J Clin Imaging Sci*. 2016 Feb 26;6:6.
24. Haque S, van Kirk R. Three patients with both Hodgkin's lymphoma and Castleman's disease: Clinicopathologic correlations and lack of association with HHV-8. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009;30:76-9.
25. Pejaver RK, Watson AH. Castleman's disease. *Respir Med*. 1994 Apr;88(4):309-11.

26. Haap M, Wiefels J, Horger M, Hoyer A, Müssig K. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease - The subtype decides. *Blood Rev.* 2018 May;32(3):225-234.
27. Takeuchi M, Sato Y, Takata K, Kobayashi K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, Yoshino T. Cutaneous multicentric Castleman's disease mimicking IgG4-related disease. *Pathol Res Pract.* 2012 Dec 15;208(12):746-9.
28. González García A, Moreno Cobo M, A, Patier de la Peña J.L. Diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Clin Esp.* 2016;216(3):146-156.
29. Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A. Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease. *Med Clin (Barc).* 2018 Jul 13;151(1):18-25.
30. Anhalt GJ. Paraneoplastic Pemphigus. *Advances in Dermatology* 1997;12:77-97.
31. Camisa C, Helm T N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-886.
32. Hernández MI, Buonsante ME, Arias M, Kien MC, et al. Pénfi go paraneoplásico. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatol Argent* 2008;14:387-393.
33. Olguín M.F. Pénfi go paraneoplásico. *Dermatol Argent* 2009;15(2):97-105.

34. P. Feugier, A. Perrot. Linfomas no Hodgkin: diagnóstico y tratamiento. EMC Tratado de medicina 2012;16(1):1-6.
35. Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now?. *Semin Diagn Pathol.* 2016 Sep;33(5):294-306.
36. J.E. Fonseca, M.J. Santos, H. Canhao, E. Choy. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev,* 8 (2009), pp. 538-542.
37. T.S. Uldrick, M.N. Polizzotto, R. Yarchoan. Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol,* 24 (5) (2012), pp. 495-505.
38. A. Dispenzieri, POEMS syndrome and Castleman's disease. T.M. Zimmerman, S.K. Kumar (Eds.), *Biology and management of unusual plasma cell dyscrasias,* Springer, New York (2017), pp. 41-69.
39. Suthaus J, Adam N, Grötzinger J, Scheller J, Rose-John S. Viral Interleukin-6: Structure, pathophysiology and strategies of neutralization. *Eur J Cell Biol.* 2011 Jun-Jul;90(6-7):495-504.
40. Fajgenbaum DC, Ruth JR, Kelleher D, et al. The collaborative network approach: a new framework to accelerate Castleman's disease and other rare disease research. *Lancet Haematol* 2016;3(4):e150–2.
41. A.Y. Liu, C.S. Nabel, B.S. Finkelman, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol,* 3 (4) (2016), pp. e163-e175.

42. A.R. Keller, L. Hochholzer, B. Castleman. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 29 (3) (1972), pp. 670-683.
43. D.C. Fajgenbaum, T.S. Uldrick, A. Bagg, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 129 (12) (2017), pp. 1646-1657.
44. L. Yu, M. Tu, J. Cortes, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease *Blood*, 129 (12) (2017), pp. 1658-1668.
45. A. Delgado, J. Mesa, S. Guayambuco, T. Rodriguez, I. Fernandez, E. Rodeño PET/TC imaging with F-FDG in Castleman Disease. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2016; 35 (3); 200-201.
46. M. Bower, T. Newsom-Davis, K. Naresh, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease *J Clin Oncol*, 29 (18) (2011), pp. 2481-2486.
47. Maier L, Udvardi A, Hertl M, Eming R, Schmidt E, Zillikens D, Volc-Platzer B. Paraneoplastic pemphigus with anti-BP180 autoantibodies and Castleman disease. *Br J Dermatol*. 2017 Mar;176(3):824-826.
48. Sevilla-Lizcano DB, Frias-Soria CL, Ortiz-Hidalgo C. Castleman disease. Histopathological and immunohistochemical analysis of 39 cases. *Gac Med Mex*. 2017;153(5):550-558.