

PRESENTACIÓN DE CASOS

## Alteraciones inmunológicas en la Enfermedad de Castleman

### Immunological disorders in Castleman's disease

Dra. María Elena Alfonso Valdés<sup>I</sup>, Dr. Julio D. Fernández Aguila<sup>II</sup>, Lic. Lázaro O. del Valle Pérez<sup>I</sup>, DrC. Antonio Bencomo Hernández<sup>I</sup>, DraC. Consuelo Macías Abraham<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía", Cienfuegos, Cuba.

---

#### RESUMEN

La enfermedad de Castleman es una entidad poco frecuente, caracterizada por hiperplasia linfoide angiofolicular. Tiene dos tipos histológicos principales: el hialino vascular y el de células plasmáticas; y dos formas clínicas: la localizada y la multicéntrica. Se presenta el caso de una paciente femenina de 19 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Castleman tipo hialino vascular, con tres adenopatías localizadas en la región cervical y antecedentes de cuadros infecciosos a repetición previos al diagnóstico. En el estudio inmunohistoquímico se observó CD 20, CD 3 patrón normal y Ki 67 positivo en los folículos linfoides. El estudio inmunológico de sangre periférica arrojó una disminución marcada de los linfocitos CD3+, fundamentalmente a expensas de los CD4+, con conservación de la inmunidad humoral y presencia de anticuerpos antinucleares. Se detectaron anticuerpos IgG anticitomegalovirus y antiviral de Epstein Barr y no se detectaron anticuerpos anti-VIH1,2. Las manifestaciones clínicas sugestivas de inmunodeficiencia antes del diagnóstico de la enfermedad de Castleman y los resultados de laboratorio obtenidos, permiten sugerir la influencia de la desregulación del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad proliferativa. El estado de inmunodeficiencia, además, favorece las infecciones por gérmenes oportunistas, que a su vez potencian los desórdenes inmunes y linfoproliferativos. Se obtuvo una respuesta clínica favorable con tratamiento inmunoestimulante.

**Palabras clave:** enfermedad de Castleman, hiperplasia linfoide folicular, alteraciones inmunológicas.

## ABSTRACT

Castleman's disease is a rare disorder characterized by angiofollicular lymphoid hyperplasia. There are two main histological patterns of the disease: the hyaline vascular type and the plasma cell type; and two clinical forms: localized and multicentric. We report a case of a 19-year-old female patient with hyaline vascular type Castleman's disease with cervical lymphadenopathies and medical history of repetitive infectious diseases before diagnosis. The immunohistochemical study reported CD 20, normal pattern of CD3 and Ki 67 positive only in lymphoid follicles. The immunological study showed low levels of CD3+ CD4+ lymphocytes, slightly low levels of CD3+ CD8+ lymphocytes, and the presence of antinuclear antibodies (ANA). The humoral immunity was not affected. Other findings were IgG antibodies against CMV and EBV positive, and VIH 1,2 antibodies negative. Clinical history suggesting Immunodeficiency and laboratory findings support the hypothesis that deregulation of the immune system could lead to the pathogenesis of the proliferative disease. Also, the immunodeficiency state promotes the onset of opportunistic infections which may increase immune and proliferative disorders. A favorable response to immunostimulant treatment was observed.

**Keywords:** Castleman's disease, follicular lymphoid hyperplasia, immunological disorders.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por hiperplasia linfoide angiofolicular de etiología incierta. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en la adultez. Presenta dos formas clínicas: la localizada, con aumento de nódulos linfáticos aislados que suelen regresar sin secuelas después de resección quirúrgica; y la forma generalizada o multicéntrica, más frecuente en individuos inmunodeprimidos que se presenta con signos generales, poliadenopatía, organomegalia y en ocasiones síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y lesiones en piel).<sup>1-6</sup>

Se definen 3 patrones anatomopatológicos de hiperplasia linfoide angiofolicular: el hialino-vascular, el de células plasmáticas y el mixto. El primero es el más frecuente en general y en particular en la forma localizada de la enfermedad.<sup>7</sup> El patrón plasmacítico se observa con mayor frecuencia en la forma multicéntrica.<sup>2</sup> La proliferación linfoide en estos casos es generalmente policlonal.<sup>1</sup>

La forma localizada es asintomática en el 51 % de los casos y el diagnóstico puede ser fortuito.<sup>1,4,6</sup> Aunque en la mayoría de los pacientes describe una única lesión aislada, existen varios reportes de casos de EC localizada con más de una masa ganglionar en una misma localización.<sup>8,9</sup>

La hiperplasia linfoide angiofolicular puede observarse también en varios desórdenes del sistema inmune, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, las inmunodeficiencias congénitas y la infección por VIH. Debe además distinguirse de la hiperplasia reactiva de los nódulos linfáticos y de la hiperplasia maligna, aunque en ocasiones se asocia con esta última.<sup>1</sup>

---

Los diagnósticos diferenciales incluyen: enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas y neoplasias.<sup>10</sup>

Los pacientes con la forma localizada de la enfermedad suelen lograr la curación después de la exéresis del ganglio, aunque también puede emplearse radioterapia. En la forma multicéntrica se han logrado beneficios variables con el empleo de agentes quimioterapéuticos únicos o combinados, interferón alfa, Rituximab (anti CD 20), anticuerpos contra interleucina 6 (IL-6) o su receptor y Talidomida.<sup>3,7,11-16</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 19 años de edad con antecedentes de sepsis urinarias bajas, adenoiditis y amigdalitis a repetición a los 3 meses de edad, que desaparecieron con tratamiento con factor de transferencia y gammaglobulina.

A los 14 años de edad presentó tres adenopatías cervicales de consistencia firme, no adheridas a planos inferiores y discretamente dolorosas. En la biopsia de ganglio cervical se observó hiperplasia linfoide con patrón compatible con enfermedad de Castleman tipo hialino vascular, sin elementos de malignidad. El estudio inmunohistoquímico mostró CD 20, CD3 patrón normal y Ki 67 positivo solo en los folículos linfoides. En la electroforesis de proteínas se observó un patrón policlonal.

En esa ocasión no se le impuso tratamiento, solo seguimiento clínico periódico y no aparecieron nuevas adenopatías, aunque persistieron las existentes, las que ocasionalmente aumentaban de tamaño.

A los 19 años presentó infecciones respiratorias altas, febrícula y sepsis urinarias a repetición, por lo que fue remitida al Instituto de Hematología e Inmunología para su valoración inmunológica.

Al examen físico, el único elemento positivo fue la presencia de dos adenopatías en región cervical derecha e izquierda, de 2 y 1,5 cm de diámetro, respectivamente, con las características antes descritas.

El hemograma con diferencial mostró cifras de hemoglobina de 131 g/L, leucocitos totales normales:  $11,3 \times 10^9$  /L y un conteo de plaquetas de  $358 \times 10^9$  /L.

En la biopsia de ganglio cervical se observó hiperplasia linfoide con patrón compatible con enfermedad de Castleman tipo hialino vascular, sin elementos de malignidad. El estudio inmunohistoquímico mostró nuevamente CD 20, CD3 patrón normal y Ki 67 positivo solo en los folículos linfoides.

No se evidenciaron adenopatías profundas.

En la electroforesis de proteínas se observó un patrón policlonal.

En los estudios inmunológicos realizados se obtuvieron concentraciones normales de las inmunoglobulinas: IgG 9,21 g/L (VR: 7,81-15,30g/L), IgM 0,42 g/L (VR: 0,69-2,69 g/L), IgA 1,80 g/L (VR: 1,4-2,9 g/L).

En cuanto a los componentes C3 y C4 del sistema del complemento, se encontraron valores disminuidos del primero y normales del segundo. El valor de C3 fue de 0,78 g/L (VN: 0,90-1,70 g/L), mientras que el de C4 fue de 0,21 g/L (VN: 0,20-48 g/L).

Los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) fueron de 0,10 % (VN < 0,13 %).

La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias mostró una disminución en el número de linfocitos CD3 positivos: 32,83 % (VR: 59-84 %), fundamentalmente a expensas de los CD4: 15,94 (VR: 33-59); y en menor medida de los CD8 positivos: 14,17 % (VR: 15-39 %), y valor normal del marcador de células B, CD19: 8,41 % (VR: 5-21 %).

En el estudio de autoanticuerpos se encontró positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA): 100 U (VR < 25 U). No se detectaron anticuerpos anti-ADN de doble cadena ni anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). El factor reumatoideo fue negativo.

En el estudio de anticuerpos antivirales, se obtuvieron los siguientes resultados: anticuerpos anticitomegalovirus (CMV): IgM negativa, IgG positiva; anticuerpos antiviral de Epstein Barr (EBV): IgM negativa, IgG positiva; EBNA: positivo; anticuerpo contra el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH1,2): negativo.

La evaluación de los resultados del estudio inmunológico realizado llevó a la conclusión de que la paciente presentaba una inmunodeficiencia celular (déficit predominante de células T).

El tratamiento consistió en la aplicación de factor de transferencia: una unidad semanal durante 8 semanas por vía subcutánea; posteriormente, una unidad cada quince días. A partir de la segunda semana de tratamiento se obtuvo mejoría clínica, con desaparición de los cuadros infecciosos y disminución del tamaño de las adenopatías cervicales.

## DISCUSIÓN

El tipo hialino vascular está presente en el 90 % de los casos de EC. La región cervical como localización primaria se ha reportado en el 6 % de los pacientes. En esta variedad, la extirpación del ganglio es diagnóstica y curativa, ya que los síntomas y alteraciones de laboratorio desaparecen tras la exéresis del tumor, aunque, en general, se aconseja un seguimiento a largo plazo, al menos durante 10 años.<sup>2,5,6,11,17-19</sup>

Las características del caso estudiado coinciden con lo reportado en la literatura con relación a la forma clínica localizada de la enfermedad: adulto joven, tipo hialino, patrón policlonal.<sup>4,17,18,20</sup>

Esta entidad cursa con un aumento de la producción de IL-6 por parte de los nódulos hiperplásicos,<sup>2</sup> por lo que se plantea que está involucrada en la fisiopatología de la enfermedad. Esta citocina que tiene efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmune, la hematopoyesis y los reactantes de fase aguda, causa proliferación de células B, lo que resulta en hiperplasia folicular e incrementa la secreción de factor de crecimiento endotelial (VEGF), lo que ocasiona angiogénesis y proliferación capilar con hiperplasia endotelial. La IL-6, además, produce polarización de los linfocitos T al patrón TH2, lo que puede llevar a la generación de fenómenos autoinmunes, como presencia de ANA y autoanticuerpos antieritrocitarios.<sup>20</sup> En el caso estudiado se detectó la presencia de ANA, aunque sin signos clínicos de desórdenes autoinmunes.

En los pacientes con enfermedad de Castleman se ha demostrado una expresión elevada del gen codificador de la IL-6 y una mejoría de los síntomas sistémicos y de las alteraciones de laboratorio con la administración de anticuerpos anti-IL-6 o antirreceptorIL-6.<sup>6</sup>

En casi todos los casos de EC asociada a VIH y alrededor del 50 % de los casos VIH negativos, está presente el herpes virus humano 8 (HVH-8). Este virus es capaz de producir un homólogo viral de la IL-6(vIL-6), que puede mediar algunas de los signos sistémicos de la enfermedad.<sup>1,11,7,15,21</sup>

La mayor parte de los estudios del sistema inmune se han realizado en pacientes con enfermedad de Castleman VIH positivos<sup>6,18</sup> y solo unos pocos investigadores reportan disminución de las células asesinas naturales (NK) y del índice CD4/CD8 en pacientes VIH negativos con enfermedad de tipo hialino vascular localizada.<sup>6</sup>

En el caso estudiado se observó un déficit predominante de células T, con conservación de la inmunidad humoral y presencia de anticuerpos antinucleares.

La presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de inmunodeficiencia antes del diagnóstico de la enfermedad de Castleman y los resultados de laboratorio obtenidos, permite sugerir la influencia de la desregulación del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad proliferativa.

Por otra parte, el estado de inmunodeficiencia favorece la infección por gérmenes oportunistas como los herpes virus, los cuales, a su vez, pueden potenciar los trastornos inmunes y los estados linfoproliferativos. La respuesta clínica favorable después del tratamiento inmunoestimulante, apoya estos criterios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarrot-Reynauld F. Castleman´s Disease. Orphanetencyclopedia, Ag 2001. [acceso: 24 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-castleman.pdf>
2. Espinosa Estrada E, Hernández Cabezas A, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez L, Ávila Cabrera O, Izquierdo Cano L, et al. Anemia drepanocítica y enfermedad de Castleman. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, 2012;28(1):77-83.
3. Nicoli P, Familiari U, Bosa M, Allice T, Mete F, Morotti A, et al. HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: early and sustained complete remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi sarcoma. Int J Hematol. 2009 Oct;90(3):392-6.
4. Viveros ALM, Sánchez MJF. Enfermedad de Castleman. Reporte de un caso en adolescente. An Med Asoc Med Hosp ABC 2001;46(4):193-6.
5. Sepúlveda M, Contreras E, Martínez N. Enfermedad de Castleman. Descripción de un caso clínico. Rev Venez Oncol. 2008;20(2):104-7.
6. Castilletti JM, Vargas DM, Martínez M, Rojas N. Enfermedad de Castleman. A propósito de dos casos. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 2008;71(2):54-8.
7. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. Curr Treat Options Oncol. 2005 May;6(3):255-66.
8. Chen XF, Han H, Li YH, Zhang Y, Qin ZK, Liu ZW, et al. Local Castleman's disease: a report of 17 cases with literature review. Ai Zheng. 2008 Mar;27(3):315-8.
9. Chen CC, Jiang RS, Chou G, Wang CP. Castleman's disease of the neck. J Chin Med Assoc. 2007 Dec;70(12):556-8.

10. Aguiar MR, Acevedo PA, Staffieri R. Enfermedad de Castleman: Presentación de un caso clínico. Anuario Fundación Dr. JR Villavicencio. 2008 [acceso: 24 de mayo de 2013];(XVI):176-7. Disponible en: <http://www.villavicencio.org.ar/pdf08/176.pdf>
11. Van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2010 Jul;8(7):486-98.
12. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literatura. AIDS Rev. 2008 Jan-Mar;10(1):25-35.
13. Flejsierowicz M, Ahmed MS, Kotov P, Cheng YC. Successful treatment of aggressive HIV-associated multicentric Castleman's disease: a case report. WMJ 2008 Jul;107(4):191-4.
14. Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A, Bourhis JH. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. Ann Hematol. 2003. Dec;82(12):766-8.
15. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. Acta Oncol. 2004;43(8):698-704.
16. Pastor MA, Vasco B, Mosquera JM, Debén G, Bautista P, Requena L. Two HHV8-related illnesses in a HIV-negative patient: Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. Response to treatment with Rituximab and CHOP. Actas Dermosifiliogr 2006 Jul-Aug;97(6):385-90.
17. López I, Gázquez A, Martín M, Rubio A. Enfermedad de Castleman localizada en región cervical. An Med Intern (Madrid). 2003;2(12):651-2.
18. Bannura G, Soto D, Cornejo V. Enfermedad de Castleman rectal: reporte de un caso del tipo hialino-vascular. Rev Chilena de Cirugía. 2007 Dic;59(6):463-6.
19. Sobrevilla Calvo PJ, Avilés Salas A, Cortés Padilla DE, Rivas Vera S. Características clinicopatológicas de la enfermedad de Castleman. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Cir Ciruj. 2009 [acceso: 28 de mayo de 2013];77:187-92. Disponible en: <http://circiruj.edilaser.net/es/pdf/7703/2009-77-03-187-192.pdf>
20. About Castleman's Disease. International Castleman disease organization. [acceso: 28 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.castlemans.org/about>
21. Cazorla AC, Hernández Mora MG, Fernández M, Renedo G, Rivas C. Enfermedad de Castleman multicéntrica en Sida. Su relación con el VHH-8 o virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi. Estudio de dos casos. Rev Clin Esp. 2005;205(12):607-9.

Recibido: 13 de octubre de 2013.

Aceptado: 26 de noviembre de 2013.

Dra. *María Elena Alfonso Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

---