

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1º. DE OCTUBRE

**ENFERMEDAD DE CASTLEMAN EN VARIEDAD MULTICÉNTRICA :
REVISIÓN DE LA LITERATURA BASADA EN UN CASO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO COMO MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA PRESENTA :**

DRA. NANCY XÓCHITL RAMÍREZ CRUZ

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

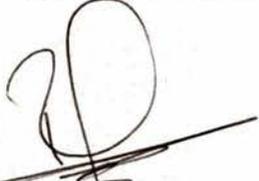
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

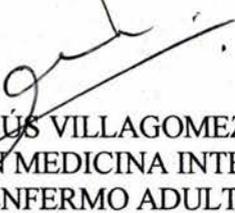
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**


DRA. NANCY XÓCHITL RAMÍREZ CRUZ
INVESTIGADOR TITULAR RESPONSABLE




DR. GUSTAVO ROCHA AVILA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO
ASESOR DE TESIS


DR. ASISCLO DE JESÚS VILLAGOMEZ ORTIZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO
ASESOR DE TESIS


DR. SALVADOR IBARRA MONTAÑÉS
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA


DR. GERARDO DE JESÚS OJEDA VALDÉS
COORDINACIÓN DE CAPACITACIÓN Y DESARROLLO


DR. VICENTE ROSAS BARRIENTOS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA
11 AGO 2004
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

DEDICATORIA

... A Dios por todo lo que me ha dado hasta el día de hoy.

... a ti Gustavo por ser maestro, ejemplo y apoyo ¡Gracias!.

ÍNDICE

--PORTADA

--IDENTIFICACIÓN DE FIRMAS

--DEDICATORIA

--ÍNDICE

I.-RESÚMEN	5
II.-SUMMARY	6
III.-REVISIÓN	7
IV.-CASO CLÍNICO	11
V.-DISCUSIÓN	12
VI.-BIBLIOGRAFÍA	14
VII.-ANEXOS	16

ESTE ESTUDIO DE REVISIÓN FUÉ ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN LA
REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO
ÓRGANO DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO.

**Ramírez Nancy X, Rocha Gustavo, Silva Salvador, Villagómez Asisclo, Ibarra
Salvador. Enfermedad de Castleman en Variedad Multicéntrica : Revisión de la
Literatura basada en un caso. *Med Int Mex.* 2004;20(5).**

I.-RESÚMEN.

La enfermedad de Castleman (EC) pertenece a un grupo heterogéneo de desordenes linfoproliferativos de causa desconocida. En 1956 Castleman y colaboradores describieron una paciente con hiperplasia localizada de los nódulos linfáticos con un centro germinal involucionado.

Se han descrito dos subtipos clínicos de la enfermedad: la forma localizada y multicéntrica además de 3 variantes histopatológicas: hialino vascular, plasmocelular y la variedad mixta.

La enfermedad localizada se considera virtualmente benigna y curable con la resección quirúrgica; se localiza en el mediastino y en el espacio retroperitoneal, las manifestaciones sistémicas son menos frecuentes y van a depender del tamaño de la lesión.

La variedad multicéntrica es un desorden linfoproliferativo sistémico potencialmente fatal, se asocia a complicaciones infecciosas, a riesgo de linfoma maligno y sarcoma de Kaposi, se caracteriza por linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales; la anemia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, incremento de la velocidad de eritrosedimentación y un incremento en la deshidrogenasa láctica son los hallazgos bioquímicos más comunes.

La etiología aún no está clara, se han propuesto muchos orígenes como hamartomas, estados de inmunocompromiso, inflamación o infección crónica así como procesos autoinmunes. La sobreproducción o la respuesta incrementada a la IL-6, una citosina relacionada en la regulación del sistema inmune y de la diferenciación de las células B ha sido relacionada recientemente en la patogénesis. El virus del herpes humano tipo 8 el cual produce IL-6 viral ha sido asociado a la etiología de la enfermedad en pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El tratamiento en la forma localizada puede tener resolución quirúrgica completa. La terapia en la forma multicéntrica con esteroides y quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha sido administrada y se han reportado efectos benéficos parciales, aunque mayor riesgo de infecciones graves. La administración de anticuerpos anti-IL6 monoclonales ha tenido efectos benéficos transitorios de la sintomatología y los valores de laboratorio. Otras terapias como la administración de interferón alfa, anticuerpos monoclonales (anti IL-6, anti-CD20) y radioterapia también han sido utilizadas.

II.-SUMMARY.

The Castleman's disease (CD) is a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders of uncertain cause. In 1956 Castleman et al described a patient who had localized hyperplastic lymph nodes with germinal center involution.

Clinically two subtypes have been described, localized and multicentric forms, and three histopathologic variants: hyaline vascular (hv), plasma cell (pc) and mixed.

Localized disease is considered virtually benign and curable by surgical resection, is located in the mediastinum and the retroperitoneal space, the systemic manifestations are less frequented and depend of the size of the lesion.

Multicentric Castleman's disease is a systemic lymphoproliferative disorder and potentiality fatal. Is often associated with infectious complications and risk of malignant tumors, such as malignant lymphoma and Kaposi's sarcoma. It been characterized by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and constitutional symptoms. Anemia, hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia, elevated erythrocyte sedimentation rate are common laboratory anomalies found.

The etiology of Castleman's disease is unclear, it was proposed many origins, such as hamartomas, immunocompromised states, chronic inflammation, infection, or autoimmune processes. The overproduction or the rise response to the Interleukin-6 (IL-6), a cytokine with a variety of effects on the immune system and the final differentiation of B cells is reported to have a key role in the pathogenesis. The human herpes virus type 8 (HHV-8) produce IL-6 and has been associated with HIV-infected patients.

Complete surgical resection has been reported to be curative and remains the treatment of choice for localized disease. Systemic therapy for the multicentric disease with steroids and chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone has been tried with partial benefic effects but increase risk of fatal infections. Administration of murine anti IL-6-antibody has been reported to produce transient improvement in symptoms and laboratory values. Monoclonal antibodies (anti-CD20) and other biological immunomodulators such as interferon alpha, and radiotherapy have also been used to treat multicentric disease with transient success.

III.-REVISIÓN

El desorden linfoproliferativo atípico comúnmente denominado Enfermedad de Castleman (EC) fue descrito inicialmente en 1956.[1]. Este síndrome se ha denominado de diferentes formas como hiperplasia de los nódulos linfáticos gigantes, hiperplasia anigiofolicular, linfoma benigno de los ganglios linfáticos o síndrome de hiper-interleucina 6 entre otros. Es un grupo heterogéneo de desordenes linfoproliferativos de causa desconocida. Se describen 3 tipos histopatológicos el hialino vascular (90%), plasmocelular (9%) y el tipo mixto (1%).[2]. Se ha relacionado a enfermedades autoinmunes (LES, Pénfigo, Miositis, Síndrome de Sjogren), estados de inmunocompromiso (SIDA, Infecciones por Herpes Virus tipo 8) y neoplasias hematológicas (linfoma no Hodgkin, Sarcoma De Kaposi).[3,4,5,6,7,8,15]. Las manifestaciones clínicas varían desde una masa localizada a desordenes sistémicos con adenopatías generalizadas, fiebre, manifestaciones autoinmunes e infecciones recurrentes. La enfermedad puede remitir, ser crónica y no progresar o ser rápidamente fatal.[3,4,7]. Su distribución de acuerdo a la edad varía de acuerdo al tipo. La forma localizada se ha diagnosticado en pacientes de entre 5 y 80 años pero es más común en la cuarta y quinta década de la vida, aunque se ha reportado una incidencia del 50% en población pediátrica sin predominar en algún sexo.[5]. La forma multicéntrica generalmente ocurre en pacientes mayores y es más frecuente en hombres en relación con las mujeres 2.5:1. La enfermedad puede ser localizada o sistémica. La forma localizada es considerada generalmente benigna y curable con la resección quirúrgica.[4,9,19]. Se localiza en el mediastino en el 70% de los casos y menos del 10% en el espacio retroperitoneal aunque estos porcentajes difieren de una serie a otra de forma poco significativa. Por el contrario la enfermedad multicéntrica es sistémica y la mayoría de las veces de curso fatal, se asocia a complicaciones infecciosas, riesgo de linfoma maligno y sarcoma de Kaposi. Los síntomas sistémicos que se observan en la mayoría de los pacientes son fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los hallazgos físicos son linfadenopatía periférica en un 100%, adenopatía abdominal 53%, mediastinal 47%, esplenomegalia 79% y hepatomegalia 63%; se observa también edema y derrame pleural en 48% y rash cutáneo (Anexo 1).[4,7]. Los hallazgos bioquímicos son anemia, aumento de la VSG y deshidrogenasa láctica, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal. Citopenias autoinmunes severas y datos de lesión glomerular como proteinuria e insuficiencia renal son vistas ocasionalmente.

El diagnóstico histológico de la EC se divide en 3 subtipos. El hialino vascular (90%) que incluye la presencia de un centro germinal hipercelular, con expansión concéntrica paradójica en la zona del manto con un patrón en piel de cebolla. Un vaso único usualmente se extiende desde el centro germinal. Se observa material eosinofílico o hialinización en cantidad variable alrededor de los vasos, la vascularidad está incrementada en las regiones interfoliculares (Anexos 2y3). La variedad plasmocelular (9%) está compuesta por extensa proliferación de células plasmáticas en las regiones interfoliculares con folículos activos (Anexo 4). En la forma mixta (1%) no hay predominio de ninguna de las dos formas histológicas.

Estudios de clonalidad en la EC han mostrado que la mayoría de los pacientes tienen un proceso linfoproliferativo policlonal. El hallazgo de monoclonalidad representa la transformación a linfoma maligno.[4,7].

El diagnóstico de la variedad plasmocelular es histológico y por inmunofenotipo encontrándose linfocitos aberrantes tipo B (Ki-B3 negativo) rodeados de células reticulares

de los folículos polipoides y displasia; la variedad hialino vascular usualmente presenta involución en los centros germinales.[7].

La etiología de la EC se desconoce. Las hipótesis para su desarrollo incluyen infección, inflamación crónica, hamartomas, estados de inmunocompromiso, autoinmunidad y alteraciones en la regulación de citocinas que causan linfoproliferación.[4,7]. La citocina IL-6 parece ser el origen de la progresión de la Enfermedad de Castleman. Se ha demostrado un incremento en la expresión del gen que codifica IL-6 lo que causa una producción incrementada de IL6 humana, y también en la transducción retroviral en ratones experimentales en quienes se han reproducido los síntomas y hallazgos histológicos. Recientemente se ha visto que los anticuerpos contra el receptor de IL-6 pueden disminuir los síntomas de la enfermedad así como también los anticuerpos contra IL6.[7,17]. Se ha asociado también con infección por el virus del herpes humano-8 (HHV-8, Herpes virus asociado a Sarcoma de Kaposi) en la forma multicéntrica de la EC asociada a infección por VIH en el 25% de los casos, pero no es común en los subtipos más comunes. Un homólogo viral de la IL6 (KSHB/HHV-8-vIL6) muestra muchas de las actividades biológicas de la IL6. En pacientes con SIDA asociado a EC ha sido considerado recientemente con un nuevo tipo de desorden linfoproliferativo asociado con la presencia de células plasmocitoides KSHV/HHV-8 en la zona del manto de los órganos linfoides.[3,4,12,13,15]. Existen estudios moleculares y fenotípicos que sugieren que estas células derivan de las células pre-B que no tienen expresión de gammaglobulina y pueden formar depósitos en la zona del manto así como en la zona interfolicular. Estos microlinfomas son policlonales y en menor proporción monoclonales. Así el KSHV/HHV8 puede infectar células pre-B IgM y conducir a estas células a diferenciarse en plasmacitos sin recibir la maduración en el centro germinal linfático. La IL6 se produce en células HSV/HHV8 de lesiones de la EC y juegan un papel en la diferenciación de las células plasmáticas. Estos microlinfomas pueden evolucionar o ser controlados por el sistema inmune. Sin embargo no se observa el HHV8 en series pequeñas de casos de pacientes pediátricos con EC.

La forma localizada de la EC se caracteriza porque se confina a un solo sitio, el paciente se puede mantener asintomático y la masa puede ser encontrada de forma accidental. Pueden presentar citopenias y síntomas mínimos como mialgias o fiebre. Desde la perspectiva histopatológica es más frecuente la variedad hialino vascular ya que la plasmocelular solo se encuentra en el 10% de los casos. Generalmente la forma hialino vascular se presenta a nivel mediastinal o en las cadenas cervicales. Característicamente es una masa solitaria entre 5 y 9 cm, con ganglios linfáticos perilesionales y son adheridos a estructuras adyacentes.[7]. La variedad plasmocelular se encuentra más frecuentemente en los ganglios linfáticos mesentéricos, retroperitoneales o sitios extranodales, es una masa dominante y rodeado de ganglios linfáticos reactivos[9]; se asocia frecuentemente a síntomas sistémicos como anemia, elevación de la VSG y trombocitopenia además de polineuropatía, síndrome nefrótico, amiloidosis, sin embargo también puede no presentar ninguna sintomatología.[10].

La variedad multicéntrica por definición, indica la presencia de hiperplasia linfática en múltiples sitios, a nivel periférico, esplénico, y médula ósea, con síntomas y signos sistémicos. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, sudoración nocturna, anorexia, edema, e importante ataque al estado general. Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia, hipergammaglobulinemia, incremento de la velocidad de eritrosedimentación, hipoalbuminemia, incremento de la DHL, proteinuria, elevación de los niveles de

creatinina y alteración en las pruebas de función hepática. Se pueden presentar otros estados patológicos como linfoma o sarcoma de Kaposi o inclusive manifestarse como síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, incremento de proteínas monoclonales y cambios de la piel) lo que indica peor pronóstico.[3,4,6].

Los pacientes con masas localizadas o periféricas pueden ser tratadas mediante resección quirúrgica. Como la localización mediastínica es la más frecuente existen pocos reportes que proponen la resección de la masa por toracoscopia siendo esta más efectiva y segura que la tocacostomía abierta.[16]. Sin embargo otras series están en desacuerdo con la realización de esta técnica por el riesgo de diseminación de la masa.

Los pacientes en quienes la enfermedad está localizada pero no es posible el tratamiento quirúrgico pueden ser tratados con radioterapia. No está clara la asociación que existe entre la dosis a radiar y la respuesta clínica, sin embargo se ha reportado que dosis de 3000 a 4500cGy son efectivas.[5,7].

Los pacientes con enfermedad diseminada pueden algunas veces ser tratadas con corticoesteroides. El régimen terapéutico es administrar de 60-100mg de prednisona diariamente y continuar dosis de reducción hasta 20-30mgs por día por semanas o períodos largos que abarcan de 8 hasta 35 meses.[3]. Algunos pacientes presentan remisión parcial. En los pacientes que recaen después de meses o años de la remisión inicial pueden nuevamente iniciarse corticoesteroides a dosis similares de la primera aplicación, pero se debe realizar otra biopsia para confirmar nuevamente el diagnóstico. El riesgo de infecciones y efectos adversos disminuyen su eficacia y se ha observado que inducen la mayor proliferación celular en pacientes con Sarcoma de Kaposi. Los pacientes que no responden a corticoesteroides pueden ser tratados con quimioterapia combinada en regímenes utilizados para linfoma que incluyen ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, (más dexametasona) con la adición prometedora del análogo sintético de las purinas 2-cloro-deoxyadenosina; sin embargo el riesgo de muerte por infección es muy significativo.[14].

Se han reportado casos de pacientes tratados con anticuerpos anti-IL6 (BE-8) monoclonales que neutralizan la IL-6 y temporalmente controlan los síntomas y las anomalías bioquímicas en pacientes con EC variedad plasmocelular y mixta, o inclusive se ha administrado como terapia inicial a dosis de 40 mgs administrados endovenosamente en una hora por 2 días seguido de una dosis de 10mgs IV cada 24 hrs por 82 días para concluir con tratamiento quirúrgico, de manera desafortunada a la interrupción del tratamiento se presentó actividad de la enfermedad.[17].

Se ha reportado un caso de un paciente infectado con VIH asociado a EC multicéntrica más infección por virus de herpes humano tipo 8 (HHV8). Se le administraron inicialmente esteroides presentando mejoría evidente a los 3 meses, sin embargo el paciente suspendió el tratamiento y un año después presentó recaída. Se le dio manejo con Rituximab a dosis de 375mg/m²SC una vez a la semana por 4 semanas consecutivas. Durante la primera semana tuvo mejoría sintomática evidente, al segundo ciclo de tratamiento tuvo reducción del tamaño ganglionar considerablemente.[18].

El interferón alfa se ha utilizado como terapia combinada en pocos casos de remisión a largo plazo basando su respuesta en la propia actividad antiproliferativa que induce diferenciación y una actividad inmunomoduladora habiendo observado estos resultados a dosis administradas diariamente como se utiliza habitualmente en las neoplasias hematológicas.[4,14].

En conclusión el tratamiento primario para la enfermedad de Castleman en variedad multicéntrica debe ser iniciada con corticoesteroide adicionando quimioterapia combinada la cual idealmente debe incluir 2-deoxyadenosina y dependiendo de la respuesta al primer ciclo deberá concluirse un segundo ciclo de quimioterapia. En caso de nula respuesta a este tratamiento de inducción a la remisión deberá valorarse anticuerpos monoclonales (anti-IL6, anti-CD20), interferón alfa, o bien radioterapia como última posibilidad sin obviar la naturaleza del curso fatal de esta variante de la enfermedad.

IV.-CASO CLINICO

Se comunica el caso de una mujer de 23 años de edad, fue hospitalizada por padecimiento de 2 años de evolución caracterizado por fiebre continua de hasta 38°C, pérdida de peso de aproximadamente 15Kg, mialgias, artralgias e importante ataque al estado general. Dos meses previos a su ingreso presenta tos productiva en accesos, disnea de medianos a pequeños esfuerzos. Al momento del ingreso se encontraba pálida, caquéctica, con adenomegalias en la cadena cervical anterior y posterior, submaxilar, axilar, inguinal; de consistencia dura, adheridos a planos profundos, algunos de hasta 4 cm de diámetro, no dolorosos. Además se integraba síndrome de condensación en la base pulmonar derecha. A nivel abdominal con hepatomegalia y hepatodinia, con leve crecimiento esplénico. Presentaba anemia, leucocitosis con linfopenia, hipoalbuminemia, radiografía de tórax con derrame pleural derecho e infiltrado alveolar basal derecho. La tomografía de tórax con derrame pleural derecho, No se observaron ganglios mediastinales ni masas ocupativas. La tomografía de abdomen con hepatomegalia y esplenomegalia, adenopatías periaórticas de menos de 10mm de diámetro. Se practicó AMO el cual se reportó normal. Se realizó biopsia de ganglio cervical anterior que concluyó hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos variedad hialino vascular. Se dio manejo con esquema de quimioterapia a base de vincristina, epirrubicina, ciclofosfamida y dexametasona, así como antibioticoterapia de amplio espectro. El primer ciclo lo toleró parcialmente bien, tuvo reducción del tamaño ganglionar al 50%, cedió la fiebre y la hepatomegalia por algunos días, para nuevamente establecerse la sintomatología. Se dio segundo ciclo de quimioterapia en cuanto sus condiciones lo permitieron sin embargo posteriormente cursó con fiebre persistente, dolor abdominal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, posteriormente insuficiencia respiratoria aguda ameritando ventilación mecánica originando disfunción orgánica múltiple que le llevaron a paro cardíaco concluyendo en muerte clínica irreversible.

V.-DISCUSION.

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo muy poco frecuente sin factores predisponentes determinantes y con predominio en el sexo masculino (2.5 a 1). Fisiopatológicamente existen diversas teorías que intentan explicar su etiología siendo la más aceptada la que involucra la producción incrementada de IL-6 como mecanismo de producción.

Se han descrito dos variantes clínicas: la unicéntrica ó localizada y la multicéntrica, así como tres tipos histológicos: hialinovascular, plasmocelular y la tipo mixto.

Dentro de sus manifestaciones clínicas es muy importante distinguir entre la variedad multicéntrica que es menos frecuente pero con pronóstico fatal en comparación con la unicéntrica.

La primera tiene manifestaciones sistémicas que son en orden de frecuencia linfadenopatía generalizada, fiebre, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales, la anemia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, incremento de la velocidad de eritrosedimentación y un incremento en la deshidrogenasa láctica son los hallazgos bioquímicos más frecuentes.

La forma localizada es considerada generalmente benigna y curable con la resección quirúrgica; se localiza en el mediastino en el 70% de los casos y menos del 10% en el espacio retroperitoneal aunque estos porcentajes difieren de una serie a otra de forma poco significativa.

El tratamiento en el caso de la forma localizada se resuelve completamente con cirugía electiva, algunos autores recomiendan posteriormente ciclos de radioterapia.

Sin embargo en la variedad multicéntrica existen más opciones terapéuticas pero la resolución de la enfermedad es menos frecuente o puede verse agravada por las mismas complicaciones del tratamiento.

El esquema terapéutico más utilizado es la quimioterapia en régimen para manejo del linfoma (CHOP), así como también el tratamiento con anticuerpos anti IL-6. Se han descrito anti-CD20, esteroides, rituximab, interferón alfa.

De la revisión realizada concluimos que el tratamiento primario para la enfermedad de Castleman en variedad multicéntrica debe ser iniciada con corticoesteroide administrando prednisona a dosis de 60 a 100mgs al día continuando dosis de reducción hasta 20-30mgs por día manteniendo dicho esquema hasta la remisión de la sintomatología ó bien hasta la necesidad de una nueva intervención terapéutica.

De igual forma se debe iniciar quimioterapia combinada en protocolo similar al usado para linfoma (ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina, dexametasona) adicionando de manera ideal 2-deoxyadenosina.

La respuesta al tratamiento inicial deberá valorarse con remisión de la sintomatología y normalización de las variables bioquímicas de laboratorio.

En caso de nula remisión, de remisión parcial ó recaída la instalación de un nuevo ciclo de quimioterapia en combinación con una nueva variable de intervención terapéutica deberá ser avalada con la corroboración histológica a través de una nueva biopsia.

Se sugiere el uso de anticuerpos monoclonales en dos variantes, la primera de ellas con administración de anticuerpos anti-interleucina 6 (BE8) a dosis de 40mgs IV administrados en una hora cada 24 hrs. por dos días continuando con 10mgs IV cada 24 hrs. por un período de tiempo no especificado de hasta 84 días; la segunda variante comprende el uso

de anticuerpos anti-CD20 en dosis de 375mgs/M2SC en dosis semanal por un lapso de 4 semanas.

De manera similar es avalado el uso de interferón alpha2b en dosis de 30MillonesUI/M2SC tres veces por semana por 12 semanas.

En caso de nula respuesta la última posibilidad deberá establecerse con radioterapia a dosis de 3000-4500 cGY por sesión semanal durante 7 semanas.

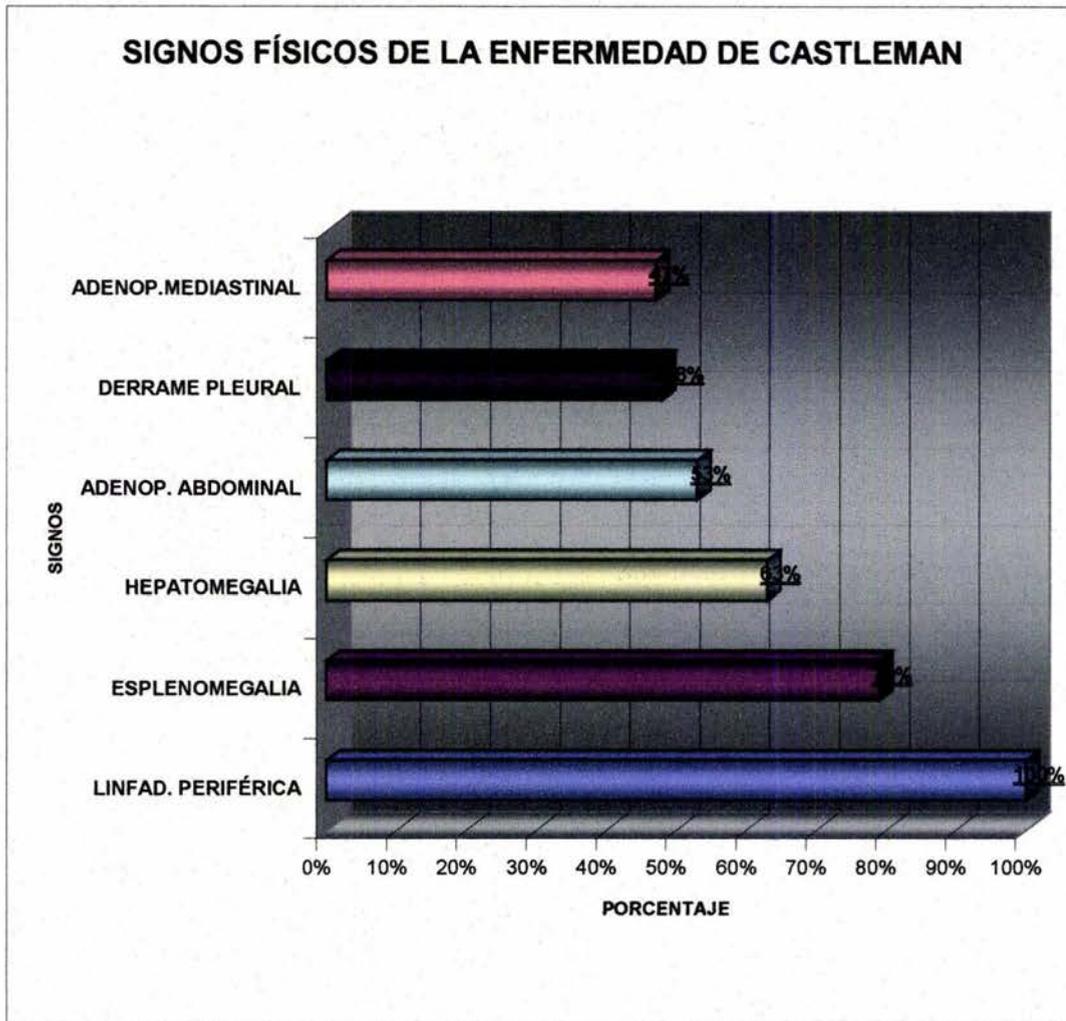
Concluimos que a pesar de las múltiples revisiones de los casos de afectación corroborada por Enfermedad de Castleman no es posible señalar una terapéutica específica establecida que muestre una efectividad significativa como opción terapéutica en la remisión de la patología, quizá, la comprensión más amplia de los mecanismos fisiopatológicos que establezcan su formación señalen en un futuro la ayuda determinante para definir la mejor opción en el tratamiento de esta patología con el objetivo de cambiar la naturaleza del curso fatal de esta variante de la enfermedad.

VI.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9:822-830.
- 2.-Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972;29:670-683.
- 3.-Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 1998;128:657-662.
- 4.-Greiner T, Armitage J, Gross T. Atypical Lymphoproliferative Diseases. In *Hematology 2000*. Publication of American Society of Hematology. 2000:133-143.
- 5.- Palma D, Dar AR, Millington S, Smits C, Rizkalla K, Inculet R. Castleman's Disease in Children: Report of 2 Cases and Clinicopathologic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26(4):264-266.
- 6.-Bélec L, Mohamed AL, Authier FJ, Hallouin MC. Human Herpesvirus 8 infection en patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1999;93(11):3643-3653.
- 7.-Dawson N, Moreno A. 44 year old man with fatigue and anemia. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(6):817-820.
- 8.-Nikolskaia O, Nousari C, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol*. 2003; 149(6):1143-1151.
- 9.-Kaneko T, Takahashi S, Takeuchi T, Goto T, Kitamura T. Castleman's Disease In The Retroperitoneal Space. *J Urology*. 2003; 169(1):265-266.
- 10.-Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, Martino S, Dell Antonio G, Cusi D, Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Oxford J*. 2001; 16(7):1475-1478.
- 11.-Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol*. 2002;69:119-126.
- 12.-Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du M, Dupin N. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002;99(7):2331-2336.
- 13.-Menke DM, Chadburn A, Cesarman E, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:268-275.

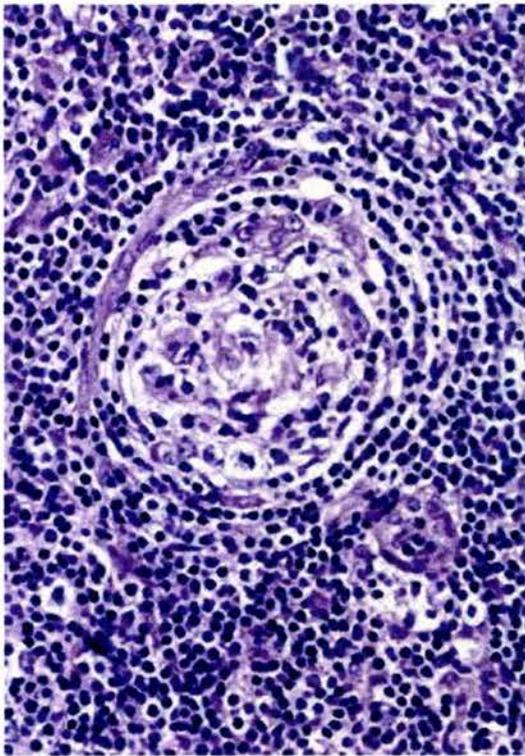
- 14.-Simko R, Nagy K, Lombay B, Kiss A, Minik K, Lukacs V. Multicentric Castleman Disease and Systemic Lupus Erythematosus Phenotype in a Boy With Klinefelter Syndrome: Long-term Disease Stabilization With Interferon Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22(2):180-183.
- 15.-Menke DM, Chadburn A, Cesarman E, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:268-275.
- 16.-Seirafi P, Ferguson E, Edwards F. Thoracoscopic Resection of Castleman Disease: Case Report and Review. *Chest.* 2003; 123(1):280-282.
- 17.-Beck J, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, Hayden K, Jagannath S, Barlogie B. Alleviation of Systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. 1994;330(9):602-605.
- 18.-Kofteridis D, Tzagarakis N, Mixaki I, Maganas E, Xilouri E, Stathopoulos E, Eliopoulos G, Gikas A. Multicentric Castleman's disease: prolonged remission with anti CD-20 monoclonal antibody in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2004; 18(3): 585-586.
- 19.-Kim T, Han J, Kim YH, Kim T, Choi B. Castleman Disease of the Abdomen: Imaging Spectrum and Clinicopathologic Correlations. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(2):207-214.

VII.-ANEXOS



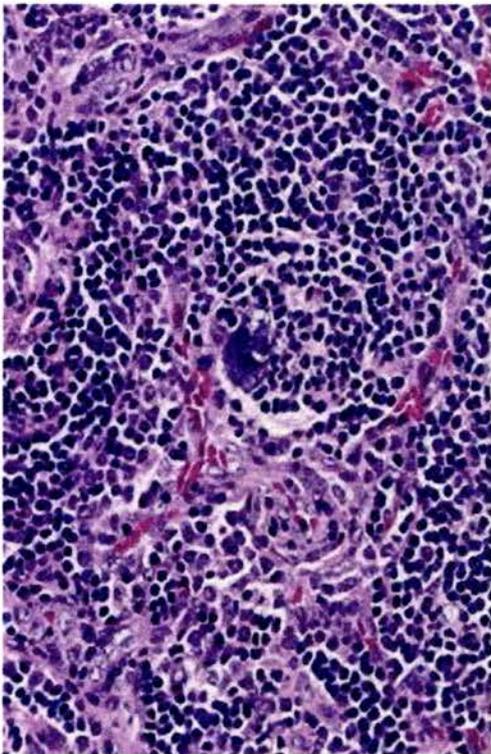
Anexo 1

Signos físicos de la enfermedad de Castleman : Porcentaje de aparición de los principales signos evidenciados en los reportes publicados para ambas variedades de la enfermedad.



Anexo 2

Enfermedad de Castleman en variedad Hialino-Vascular: Se aprecia células dendríticas foliculares que forman un centro germinal aberrante con mitosis hiper celular. Hialinización vascular (venular) en las áreas interfoliculares.



Anexo 3

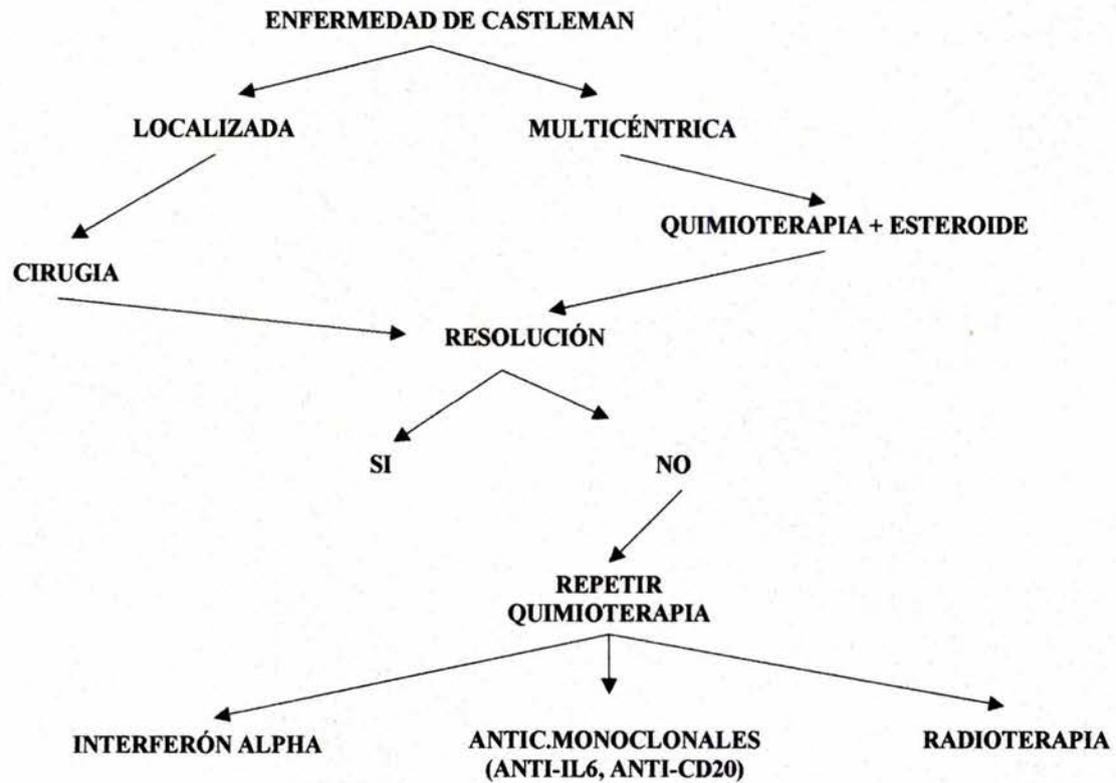
Enfermedad de Castleman en variedad Hialino-Vascular: Se aprecia células dendríticas foliculares que forman un centro germinal aberrante con mitosis hipercelular. Hialinización vascular (venular) en las áreas interfoliculares.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Anexo 4

Enfermedad de Castleman en Variedad Plasmocelular: Se aprecia hiperplasia linfoide angiofolicular atípica con plasmocitosis interfollicular.



Anexo 5

Tratamiento de la Enfermedad de Castleman : Flujograma terapéutico propuesto para determinar el inicio de las variables terapéuticas de la Enfermedad de Castleman.

ESTEROIDE	-PREDNISONA 60-100 MGS/DÍA.
QUIMIOTERAPIA	-QMTP PARA LINFOMA:CHOP (CICLOFOSFAMIDA,VINCRISTINA,EPI RRUBICINA,DEXAMETASONA) -2-DEOXYADENOSINA
RADIOTERAPIA	-3000-4500 cGY por sesión semanal. -7 sesiones
ANT.MONOCLONALES	-ANTI-IL6 40mgs IV cada 24 hrs por 2 días, continuar 10mgs IV cada 24 hrs hasta por 84 días. -ANTI-CD20 375mgs/M2SC dosis semanal por 4 semanas.
INTERFERÓN ALPHA	-ALPHA 2b: 30MUI/M2SC tres veces por semana por 12 semanas.

Anexo 6

Tratamiento de la Enfermedad de Castleman : Esquema propuesto a las dosis recomendadas por los diferentes reportes terapéuticos de la Enfermedad de Castleman.