

11218

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

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

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. LORENA VARGAS HERNÁNDEZ**

ASESORES DE TESIS:

DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

MÉXICO, D.F.

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.

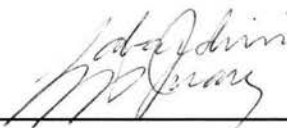

8151'

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



---

**DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ.**  
SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA



---

**DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ**  
ASESOR DE TESIS

---

**DRA. LORENA VARGAS HERNÁNDEZ**  
RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE EDUCACIÓN MÉDICA  
AV. SAN FERNANDO No. 29 C.P. 12010  
MEXICO, D.F.  
21 OCT 2004  
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lorena Varga

Hernández

FECHA: Jul 22-10-09

FIRMA: [Firma]

## Índice

Resumen	1
Antecedentes	3
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y método	15
Resultados	17
Discusión	24
Conclusiones	28
Referencias	29

## RESUMEN

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

Se identificaron 11 pacientes con diagnóstico histológico de EC en el Instituto Nacional de Cancerología de 1996 a 2003. En todos los pacientes, el diagnóstico de EC se realizó en base a los resultados de la biopsia de ganglio linfático. Se dividió a la enfermedad en unicéntrica, si hubo únicamente un sitio ganglionar afectado o multicéntrica, si se presentó linfadenopatía en uno o más sitios. Posteriormente, se subdividió en las variantes histológicas hialino-vascular, de células plasmáticas y mixta. Los datos clínicos, radiológicos y de laboratorio se analizaron de acuerdo con el tratamiento, el cual consistió en cirugía, quimioterapia y quimioterapia más radioterapia.

Seis pacientes tuvieron enfermedad unicéntrica y 5 pacientes enfermedad multicéntrica. Todos los pacientes con enfermedad unicéntrica fueron de la variante hialino-vascular. En la enfermedad multicéntrica, 3 pacientes tuvieron la variante histológica mixta, un paciente la variante de células plasmáticas y 1 paciente presentó la histología hialino-vascular. La mediana de seguimiento en nuestro estudio fue de 40 meses. Cinco pacientes con enfermedad

unicéntrica se manejaron quirúrgicamente con resección completa y permanecen vivos sin evidencia de enfermedad. El otro paciente con enfermedad unicéntrica, localizada en el hilio pulmonar derecho, se trató con quimioterapia y permanece sin enfermedad. Tres pacientes con EC multicéntrica se trataron con quimioterapia y 2 pacientes recibieron quimioterapia más radioterapia a enfermedad residual. Un paciente con enfermedad multicéntrica fue seropositivo para VIH y falleció de enfermedad a los 3 meses de presentación. Otro paciente permaneció sin evidencia de enfermedad y 18 meses después se le diagnosticó Enfermedad de Hodgkin, completando tratamiento con ABVD; un mes después falleció por deterioro neurológico de causa desconocida. Un paciente, el de la variedad hialino-vascular, recibió quimioterapia, obtuvo remisión completa y se encuentra libre de enfermedad a 39 meses de seguimiento. Dos pacientes tuvieron respuesta parcial o recaída temprana y recibieron una segunda línea de quimioterapia; actualmente están vivos y sin evidencia de enfermedad. Concluimos que la cirugía fue el tratamiento de elección en enfermedad unicéntrica, aunque un paciente con enfermedad no resecable se trató con quimioterapia con excelentes respuesta y pronóstico. Los pacientes con enfermedad multicéntrica tuvieron mal pronóstico cuando se asoció con otra patología.

## **ANTECEDENTES:**

La primera descripción de esta enfermedad la hicieron Benjamin Castleman y cols. en 1954, en un paciente con una masa mediastinal con la apariencia de timoma (1). En 1956 Castleman incluyó 12 pacientes adicionales a una serie de seguimiento y definió las presentaciones clínica e histológica clásica (2). Esta rara y poco entendida patología cae dentro de la categoría de “enfermedades linfoproliferativas atípicas”(3). Se ha reportado usando varios sinónimos que incluyen hamartoma linfonodal (4), linforreticuloma folicular (5), hiperplasia de ganglio linfático mediastinal angiofolicular (6), hamartoma linfoide angiomatoso (7) y linfoma gigante benigno (8).

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



intermedia, con la presencia de infiltración por células plasmáticas esporádicas.

## **VARIANTES HISTOLÓGICAS**

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

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

## **CLASIFICACIÓN**

McCarty MJ y cols. han propuesto la siguiente clasificación para EC (14):

### EC localizada o unicéntrica:

- Variante hialino-vascular
- Variante de células plasmáticas
- Variante mixta

### EC generalizada o multicéntrica

- Idiopática (sin neuropatía):
- Asociada con síndrome de POEMS

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

## **ETIOLOGÍA**

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

## **CUADRO CLÍNICO**

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

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

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

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

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

#### ENFERMEDAD DE CASTLEMAN GENERALIZADA/MULTICÉNTRICA: SIN NEUROPATÍA

Se presenta en pacientes de mayor edad, variando de 40 a 70 años (mediana de edad: 57 años) (26,36,37). Los hombres están afectados 2.5 veces más que las mujeres (36). La presentación puede consistir en malestar vago, anorexia y fatiga sin adenopatía detectable al examen físico. Hay tendencia a afectar más los ganglios linfáticos periféricos y ocasionalmente el mediastino está afectado al momento de la presentación (37). La presencia de hepatomegalia

y/o esplenomegalia ocurre en 90% de los pacientes y con frecuencia se han reportado derrames pleural y pericárdico, ascitis y anasarca (11,27,37). Se pueden presentar alteraciones en el sistema nervioso central en 40% de los pacientes, que varían de disartria y afasia a convulsiones (36,37). Los hallazgos de laboratorio generalmente incluyen anemia con elevación de la velocidad de eritrosedimentación, trombocitopenia o trombocitosis y leucocitosis o leucopenia (26,36-38). También se encuentran hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal (26,37). Las manifestaciones clínicas son diversas.

#### ENFERMEDAD DE CASTLEMAN GENERALIZADA/MULTICÉNTRICA: ASOCIADA CON NEUROPATÍA (ASOCIADA CON SÍNDROME DE POEMS)

La edad de inicio varía de 12-80 años y la mayor parte de los casos están agrupados en la cuarta a sexta década de la vida (14,36). En la mayoría de las series predomina el sexo masculino en una proporción de 2:1 (14). La polineuropatía se ha reportado en todos los pacientes con el síndrome de POEMS y tiende a ser sensitiva, distal y simétrica (14). Eventualmente los pacientes desarrollan deterioro motor severo (14). El nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se encuentra elevado en la mayoría de pacientes,

mientras que el número de células se encuentra elevado en menos del 10% (14,39). La presencia de organomegalia incluye linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia en 78, 64 y 38%, respectivamente (39). Las alteraciones endocrinas se presentan comúnmente en estos pacientes e incluyen: ginecomastia, impotencia sexual, amenorrea, intolerancia a la glucosa, hipotiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal (39). Aproximadamente el 60-75% de los pacientes presentarán proteína monoclonal en la electroforesis sérica, siendo más común IgG que IgA (39). Los cambios en la piel ocurren en la mayoría de pacientes y consisten en hipertrichosis, hirsutismo, hiperpigmentación y hemangiomas.

## **TRATAMIENTO**

### **LOCALIZADA/UNICÉNTRICA**

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

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

#### MULTICÉNTRICA/GENERALIZADA: SIN NEUROPATÍA

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

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

#### MULTICÉNTRICA/GENERALIZADA: CON NEUROPATÍA

La radioterapia o cirugía de las lesiones óseas o plasmocitomas se ha utilizado junto con quimioterapia sistémica, esteroides y agentes alquilantes. Se ha visto

mejoría transitoria en los síntomas sistémicos pero la mediana de supervivencia varía de 24 a 33 meses (14). En raras ocasiones, la plasmaféresis se ha usado efectivamente en el tratamiento de la neuropatía (14). El interferón recombinante humano se ha utilizado en un paciente que falló al tratamiento con esteroides y radioterapia (14). La causa primaria de muerte es infección debido a la enfermedad de base y la inmunosupresión secundaria al tratamiento, aunque se ha notado insuficiencia cardíaca de origen no determinado en un gran porcentaje de casos (14).



## **JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Cancerología no se han precisado las características clínicas, histológicas y de tratamiento de la Enfermedad de Castleman; por ello se consideró importante el presente estudio.

## **HIPÓTESIS**

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

## **OBJETIVO GENERAL**

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

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer la presentación clínica de EC tanto en enfermedad unicéntrica como multicéntrica.
2. Identificar las presentaciones histológicas más frecuentes de EC en nuestros pacientes.
3. Conocer el tratamiento más utilizado en EC, tanto en las presentaciones unicéntrica como multicéntrica.

4. Conocer el pronóstico en los pacientes con EC con presentaciones unicéntrica y multicéntrica.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **PACIENTES**

Se revisó el expediente clínico de los 11 pacientes con diagnóstico histopatológico de EC en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 1996 y diciembre del 2003. El diagnóstico histológico de EC se realizó en la biopsia de ganglio linfático. Para determinar la extensión de la enfermedad se realizaron tomografía axial computarizada del cuello, tórax, abdomen y pelvis; biometría hemática y química sanguínea. En los pacientes con enfermedad multicéntrica se incluyó la biopsia y aspirado de médula ósea.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

A los pacientes se les dividió en 2 grupos en base a criterios clínicos. El grupo unicéntrico estuvo constituido por pacientes que tuvieron el hallazgo histológico de EC en una sola región anatómica, sin evidencia clínica o radiológica en otro lugar. Se definió la enfermedad multicéntrica por la

evidencia histológica de EC en al menos una región linfática y evidencia clínica o radiológica de afección adicional(41).

## **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS**

Según el subtipo histológico, se dividió a los pacientes en: HV, CP y VM. El diagnóstico de los subtipos HV y de CP se basó en los criterios descritos por Keller y cols. (10). El diagnóstico de VM se realizó según los criterios de Flendrig y cols. (9).

## **CURSO CLÍNICO**

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

## **TRATAMIENTO**

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

## **RESULTADOS**

### **PACIENTES:**

De enero de 1996 a diciembre del 2003, se trataron 11 pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico histológico de Enfermedad de Castleman. Siete pacientes (64%) fueron mujeres y 4 fueron hombres (36%). La mediana de edad fue de 30 años (rango de 15-47 años). Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 40 meses. Seis pacientes (55%) se presentaron con enfermedad unicéntrica y 5 (45%) con enfermedad multicéntrica.

### **ENFERMEDAD UNICÉNTRICA**

Las características clínicas, histopatológicas y los resultados de los pacientes están resumidos en las tablas números 1 y 3. La mediana de seguimiento fue de 60 meses (rango de 31-94 meses). Seis pacientes reunieron criterios para EC unicéntrica. La mediana de edad fue 34 años (rango de 21-47 años). Los pacientes que presentaron enfermedad multicéntrica fueron de menor edad que

los pacientes con enfermedad unicéntrica (mediana de edad de 30 años) (ver tabla 3). Cinco pacientes fueron mujeres y 1 paciente fue hombre. Todos los pacientes presentaron la variante HV. El mediastino y los ganglios linfáticos del hilio pulmonar fueron los sitios más afectados (33%). Ningún paciente presentó síntomas generales ni alteraciones de laboratorio.

Cinco pacientes se trataron quirúrgicamente con resección completa y actualmente están vivos sin evidencia de enfermedad. Una paciente se manejó con 7 ciclos de quimioterapia (metotrexate 20 mg PO, vincristina 2 mg IV, prednisona 100 mg PO por 5 días, cada 3 semanas) debido a irresecabilidad (hilio pulmonar derecho) y actualmente permanece viva sin enfermedad.

## ENFERMEDAD MULTICÉNTRICA

Las características clínicas, histopatológicas y resultados de los pacientes con EC multicéntrica están resumidos en las tablas 2 y 3. Cinco pacientes reunieron criterios de enfermedad multicéntrica, con una mediana de seguimiento de 39 meses (rango de 3-44 meses). La mediana de edad fue de 30 años (rango de 15-41 años). Dos pacientes fueron mujeres y 3 pacientes fueron hombres. No hubo predominio en un determinado sitio anatómico.

Tabla # 1

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

Paciente	Edad / Sexo (años)	Sitio de enfermedad	Tratamiento	Seguimiento (meses)
2	38 / M	Retroperitoneo	Resección	94
3	21 / F	Mediastino	Resección	74
5	39 / F	Infraclavicular	Resección	60
7	47 / F	Hilio pulmonar derecho	MOP	58
9	29 / F	Cuello	Resección	31
11	27 / F	Axila izquierda	Resección	40
Todos:HV, vivos sin enfermedad no síntomas generales ni alteraciones de laboratorio				
MOP: metotrexate, vincristina, prednisona.				



Ningún paciente tuvo enfermedad extralinfática. Tres pacientes presentaron síntomas generales y dos de ellos fueron VM y uno de CP. Tres pacientes tuvieron anemia microcítica hipocrómica y 2 pacientes presentaron niveles séricos bajos de albúmina.

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

El paciente número 4 era seropositivo para VIH desde 4 años antes y no había recibido terapia antirretroviral. Se manejó inicialmente con un ciclo de metotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> PO y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> PO por 5 días pero se suspendió debido a toxicidad hematológica. Posteriormente recibió 2 ciclos

Tabla # 2  
Características de la enfermedad, tratamiento y estado actual de los pacientes con EC multicéntrica

Paciente	Edad / Sexo (años)	Sitio de enfermedad	Variedad histológica	Síntomas constitucionales	Anormalidades laboratorio	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Estado actual	Enfermedad acompañante
1	30 / F	Cuello, mediastino y pulmón	CP	F, DP,D	Anemia, HA	MEPP	34	F-CD	EH
4	33 / M	Axila, ingle, esplenomegalia	VM	Ninguno	Anemia, HA	MP CHOP	3	F-CE	SIDA+SK
6	25 / F	Cuello, derrame pleu- ral, hepatoesplenome- galia	VM	F,DP,D	Anemia	CHOP+RT DHEP	6 39	Recayó VSE	-
8	41 / M	Cuello, supraclav.	VM	F, DP	Ninguna	CHOP DHEP + RT	- 44	Respuesta parcial VSE	
10	15 / M	Cuello, retroperitoneo	HV	Ninguna	Ninguna	CHOP	39	VSE	

CP= células plasmáticas, VM= variante mixta, F= fiebre, DP= disminución de peso, D= debilidad, HA= hipoalbuminemia, D= disnea, MEPP= mecloretamina, etopósido, procarbazona, prednisona, MP= metotrexate, prednisona, RT= radioterapia, DHEP= dexametasona, etopósido, platino, F-CD= fallecido causa desconocida, F-CE= fallecido con enfermedad, VSE= vivo sin enfermedad, SK= Sarcoma deKaposi, EH= Enfermedad de Hodgkin

Table 3

Comparación de las características entre enfermedad unicéntrica y multicéntrica

<b>Factor</b>	<b>Unicéntrico (6)</b>	<b>Multicéntrico (5)</b>
Mediana de edad	34 (27-41)	30 (15-41)
Datos Clínicos	Compresión	Síntomas sistémicos y compresión
Distribución	Tórax, abdomen, cuello	Tórax, abdomen, cuello, axila
Organomegalia	Ninguna	2 pacientes
Curso clínico	Benigno	Progresivo
Histopatología	HV	CP, VM, HV
Tratamiento	Resección quirúrgica , Quimioterapia (1 caso)	Quimioterapia, quimioterapia + RT
Pronóstico	Bueno	Malo

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

La paciente número 6 se trató con 4 ciclos de CHOP más radioterapia (4,000 cGy) a cuello por enfermedad residual y recayó 6 meses después. Recibió 4 ciclos de DHEP (dexametasona 40 mg IV los días 1-4, etopósido 300 mg/m<sup>2</sup> los días 2 y 3 y platino 100 mg/m<sup>2</sup> el día 1), un ciclo

cada 21 días) y ahora permanece viva, sin evidencia de enfermedad, a 39 meses después del último ciclo de quimioterapia.

El paciente número 8 se trató con 8 ciclos de CHOP a las dosis habituales, con respuesta parcial. Posteriormente recibió 3 ciclos de quimioterapia de segunda línea con DHEP a las dosis ya mencionadas, más 30 Gy de radioterapia a cuello, por enfermedad residual. Actualmente está vivo, sin evidencia de enfermedad, a 44 meses de seguimiento.

El paciente número 10 recibió 8 ciclos de CHOP a la dosis estándar, con respuesta completa y actualmente, a 39 meses de seguimiento, está vivo y sin evidencia de enfermedad.

El paciente número 11 se trató con resección quirúrgica de tumoración en axila, logrando respuesta completa. Actualmente vivo y sin evidencia de enfermedad, a 42 meses de seguimiento.

## **DISCUSIÓN**

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

### **ENFERMEDAD UNICÉNTRICA**

Nuestros pacientes con enfermedad unicéntrica fueron de mayor edad (mediana de edad de 34 años ) que los pacientes con enfermedad multicéntrica, lo cual no coincide con otras series (41,43,44). En dichas series se propone que si el paciente se deja sin tratamiento, la enfermedad unicéntrica podría progresar a enfermedad multicéntrica (44); sin embargo, nosotros no podríamos corroborar lo anterior. En la enfermedad unicéntrica todos los pacientes tuvieron la variante HV y esto coincide con otras series (41,43,44). Además, los pacientes con enfermedad unicéntrica no presentaron síntomas sistémicos, que son una manifestación muy rara en los pacientes con

la variante HV (41,43); sin embargo, Chronowski y cols. reportaron síntomas constitucionales en 42% de los pacientes con enfermedad unicéntrica (44). En nuestro estudio prevalecieron los sitios de mediastino e hilio, coincidiendo con otros estudios (10, 26, 44) pero en el estudio de Bowney cols. prevaleció la afección abdominal (41). Ninguno de nuestros pacientes mostró alteraciones en el laboratorio, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura de la variante HV con enfermedad unicéntrica, donde los pacientes presentan tales alteraciones en menos del 10% de los casos (10,26).

La cirugía se considera el tratamiento estándar para la EC unicéntrica, con tasas de curación que se aproximan al 100% (14,25,26,30,32,33,41,43). Cinco de nuestros pacientes se manejaron con resección quirúrgica y actualmente están vivos sin evidencia de enfermedad, con una mediana de seguimiento de 60 meses (rango de 31-94 meses); sin embargo, la vigilancia continua es crítica porque se han documentado recurrencias después de 10 años de una resección quirúrgica incompleta (45). A pesar que no hay en la literatura médica revisada ningún caso reportado, uno de nuestros pacientes se manejó con quimioterapia (ver tabla 1), debido a la irresecabilidad de la masa y actualmente está vivo y clínicamente libre de enfermedad después de un seguimiento de 58 meses. Después de una mediana de seguimimientto de 60

meses (rango de 31-94 meses ), todos nuestros pacientes permanecen vivos y sin evidencia de enfermedad.

## ENFERMEDAD MULTICÉNTRICA

Chronowski y cols. (44), que en su estudio no encontraron preponderancia por ningún sitio anatómico, coinciden con nuestro estudio. Nosotros encontramos organomegalia en 40% de nuestros pacientes que no coincide con el estudio de Browney cols. (38) quienes encontraron organomegalia abdominal en 67% de sus pacientes. La mediana de edad fue de 30 años y no coincide con otros, donde la mediana es de 57 años (26,38). Esto mismo se ha observado en leucemia granulocítica crónica, donde la mediana de edad en nuestros pacientes es de 39 años, lo que no coincide con lo reportado en la literatura, dónde la mediana es de 53 años. Los síntomas sistémicos son frecuentes en la enfermedad multicéntrica (26,38,44) y nosotros los encontramos en 60%. Tres (60%) pacientes presentaron anemia, coincidiendo con lo reportado por otros (26,38,44). No existe acuerdo con otros autores en relación al manejo de la enfermedad multicéntrica y se han utilizado varios esquemas de tratamiento con resultados variados (37,38,41,45). Nuestros pacientes fueron tratados con diferentes esquemas de

quimioterapia y quimioterapia más radioterapia a enfermedad residual. Dos pacientes fallecieron. En ambos la enfermedad estaba asociada con otra patología, lo cual les confirió mal pronóstico, ya que el paciente con SIDA no respondió a la quimioterapia y el paciente # 1 (ver tabla 2) posteriormente presentó Enfermedad de Hodgkin y falleció 2 meses después del último ciclo de quimioterapia sin evidencia clínica de enfermedad.



## **CONCLUSIONES**

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

## REFERENCIAS

1. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 40011. *N Engl J Med* 1954; 250:26-30.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal Lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-30.
3. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, editor. *Neoplastic Hemopathology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992. p. 459-95.
4. Abell MR. Lymphnodal hamartoma versus thymic choristoma of pulmonary hilum. *Arch Pathol* 1957; 64: 584-8.
5. Zettergren L. Probably neoplastic proliferation of lymphoid tissue (follicular lympho-reticuloma). *Acta Pathol microbiol Scand* 1961; 51: 113-26.
6. Harrison EG, Bernatz PE. Angiofollicular mediastinal lymph node hiperplasia resembling thymoma. *Arch Pathol* 1963; 75: 284-92.
7. Tung KSK, McCormack LJ. Angiomatous lymphoid hamartoma. *Cancer* 1967; 20: 525-36.

8. Flendrig JA. Het benigne reuzenlymfoom (the benign giant lymphoma). Proefschrift, Katholieke Universiteit te Nijmegen, N.V. Drukkerij "Helmond", The Netherlands, 1969.
9. Flendrig JA. Benign giant lymphoma: Clinicopathologic correlation study. In: Clarck RL, Cumley RW, editors. *The year book of Cancer, 1970*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1970. p. 296-9.
10. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and Plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-83.
11. Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 423-6.
12. Gaba A, Stein R, Sweet D, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
13. Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia: a report of seven cases. *Cancer* 1985; 56: 2446-51.
14. McCarty MJ, Vukejla SL, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 291-310.
15. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castleman's Disease. *Sem Oncol* 1993; 20: 636-47.

16. Francis ND, Hollowood K, Gabriel R. Angiofollicular lymph node hyperplasia [letter]. *J Clin Pathol* 1988; 41: 353-4.
17. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-1987. *N Engl J Med* 1987; 316: 606-18.
18. Isaacson PG. Castleman's Disease. *Histopathology* 1989; 14: 429-32.
19. Yabuhara A, Yanagisawa M, Matura T et al. Giant Lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63: 260-5.
20. Yoshizaky K, Matsuda T, Nishimoto N et al. Pathogenic significance of interleukin-6 ( IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-7.
21. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 592-9.
22. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Debergne O et al. Interleukin-6 in Castleman's disease. *Blood* 1991; 78: 2923-30.
23. Katano H, Sata T. An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 1999; 38: 279-82.

24. Hayashi M, Aoshiba K, Shimada M, Izawa Y, Yasai S, Nagai A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in the lung in multicentric Castleman's disease. *Inter Med* 1999; 38: 279-82.
25. Menke D, Camoriano J, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992; 5: 525-30.
26. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Sem Diagn Pathol* 1988; 5: 346-64.
27. Moir DH, Choy T, Dalton WR. Giant lymph node hyperplasia: persistence of symptoms for 15 years. *Cancer* 1982; 49: 748-50.
28. Steinburg JJ, Huang PL, Ljubich P et al. Case report: anti-erythropoietin antibodies in hyperviscosity syndrome associated with giant lymph node hyperplasia (GLNH: Castleman's disease ). *Br J Haematol* 1990; 74: 543-4.
29. Burgert OE Jr, Gilchrist GS, Fairbanks VF. Intra-abdominal, angiofollicular lymph node hyperplasia (plasma-cell variant) with an antierythropoietin factor. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 542-6.
30. Shahidi H, Myers J, Kvale P. Subject review: Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 969-77.

31. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985; 156: 202-5.
32. Seco JL, Velasco F, Manuel JS, Serrano SR. Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 1992; 112: 850-5.
33. Levan T, Clifford S, Staren E. Castleman's tumor masquerading as a pancreatic neoplasm. *Surgery* 1989; 106: 884-7.
34. Humphreys SR, Holley KE, Smith LH, McIlrath DC. Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia (lymphoid hamartoma) with nephrotic syndrome. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 317-21.
35. Shroff VJ, Gilchrist BF, DeLuca FG, McCombs HL et al. Castleman's disease presenting as a pediatric surgical problem. *J Pediatric Surg* 1995; 30: 745-7.
36. Weisenburger DD, De Gowin RL, Gibson D et al. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after chemotherapy. *Cancer* 1979; 44: 457-62.
37. Sethi T, Joshik, Sharma SD et al. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990; 44:648-50.
38. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's

- disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1202-16.
39. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 311-22.
40. Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in adolescent female. *Cancer* 1991; 68: 1365-72.
41. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R et al. The Management of unicentric and multicentric Castleman's disease. *Cancer* 1999; 85: 706-17.
42. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM, Rosai J. A systematic lymphoproliferative disorders with morphologic features of Castleman's disease: pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 211-31.
43. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning JT, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657-62.

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