



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.**

**Enfermedad de Castleman.  
Inmunofenotipo y su asociación con los  
virus Epstein-Barr y HHV-8, por  
hibridación In Situ.**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA  
**P R E S E N T A:**  
**DR. JUAN JOSE NAVARRETE PEREZ**



TUTORA DE TESIS: DRA. MONICA B. ROMERO GUADARRAMA

MEXICO D.F.

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. Marco Antonio Durán Padilla.**

Jefe del Servicio de Patología del Hospital General de México, O.D.

---

**Dr. Marco Antonio Durán Padilla.**

Titular del curso de Postgrado de la Especialidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México, O.D.

---

**Dra. Mónica Belinda Romero Guadarrama.**

Médico Adscrito al Servicio de Patología del Hospital General de México.  
Tutora de Tesis.

## INDICE

	PAG
i Abreviaturas	4
ii Índice de tablas	5
iii Índice de figuras	6
iv Resumen	7
<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>8-18</b>
<b>2. JUSTIFICACION</b>	<b>19</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>20</b>
<b>4. HIPOTESIS</b>	<b>20</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>6. CASOS, MATERIAL Y METODO</b>	<b>20</b>
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Universo de trabajo	
6.3 Descripción de las variables	
6.4.1 Selección de la muestra	
6.4.2 Criterios de selección	
6.4.2.1 Criterios de inclusión	
6.4.2.2 Criterios de no inclusión	
6.4.2.3 Criterios de eliminación	
6.5 Procedimientos	
6.6 Consideraciones éticas	
6.7 Análisis estadísticos	
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>8. DISCUSION</b>	<b>30</b>
<b>9. CONCLUSION</b>	<b>32</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>33</b>

## **i. ABREVIATURAS**

EC: Enfermedad de Castleman.

EBV: Virus Eptein-Barr.

HHV-8: Herpes virus tipo 8.

## ii. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla No. 1** Clasificación de la OMS, 2008: Neoplasias maduras de células B.
- Tabla No. 2** Casos de enfermedad de Castleman por género.
- Tabla No. 3** Variantes histológicas de la enfermedad de Castleman.

### iii. INDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Histología normal de un ganglio linfático.
- Figura 2 Histología de un ganglio linfático con enfermedad de Castleman.
- Figura 3 Enfermedad de Castleman variante hialino vascular
- Figura 4 Enfermedad de Castleman variante hialino vascular.
- Figura 5 Enfermedad de Castleman, variante rica en células plasmáticas.
- Figura 6 Enfermedad de Castleman, variante rica en células plasmáticas.
- Figura 7 Enfermedad de Castleman, variante mixta.
- Figura 8 Reacción de inmunohistoquímica para Lambda en células plasmáticas.

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** Las enfermedades que afectan el ganglio linfático aumentan su frecuencia y cuando se expone el organismo a factores ambientales se desencadenan la(s) mutación(es) para su desarrollo. La *Enfermedad de Castleman* (EC), es una forma distintiva de hiperplasia linfoide. De etiología incierta, se ha relacionado con infecciones virales.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación de los virus HHV-8 y de Epstein-Barr en pacientes con *EC* y su inmunofenotipo.

**MATERIAL Y METODOS:** se efectuó un estudio transversal descriptivo de pacientes con *EC* , entre 1997 al 2010. Se revisaron los cortes histológicos, se efectuó inmunohistoquímica, y la técnica de Hibridación in situ (HIS) con las sondas para HHV-8 y EBER (VEB).

**RESULTADOS:** Se incluyeron 16 pacientes. Diez correspondieron al tipo hialino-vascular (62.5%), 2 (12.5%) a la variante rica en células plasmáticas y 4 (25%) mixta. Se demostró la expresión de lambda en células plasmáticas en 12 casos (75%) y no asociación con ninguno de los virus (HHV-8 y VEB).

**CONCLUSION:** Creemos necesario efectuar otras técnicas de biología molecular para descartar la asociación de la *EC* con estos virus.

**SUMMARY:** Castleman disease is a rare entity of unknown aethiology. There are three histological variants: hyaline vascular, plasma cell and mixed variant. Some research speculated that is related with some virus infections (HHV-8 and Epstein-Barr virus) and increased production of interleukine 6 (IL-6) may be involved in the development of Castleman disease.

**Palabras clave:** Enfermedad de Castleman y su asociación con virus.

## 1. ANTECEDENTES

En 1956 el Dr. Benjamín Castleman reportó el primer caso de la enfermedad que lleva su nombre en un hombre de 30 años de edad, quién presentó una masa en el mediastino anterior asociada a síntomas sistémicos : anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Desde su descripción a recibido varios nombres: hiperplasia gigante de ganglios linfáticos, hamartoma de ganglios linfáticos, linforeticuloma folicular, linfoma gigante benigno, entre otros. (1). La serie reportada de 81 casos por el Dr. Castleman, (1972), estableció las bases para su diagnóstico, y su división en dos variantes histológicas: el Tipo hialino vascular y la variante rica en células plasmáticas. Esta última es la que se asocia con manifestaciones clínicas sistémicas. (1,2). En 1958 Inada y Hamazaki reportaron un caso de EC localizada en el mediastino, y curso clínico agresivo (3). Posterior a la primera descripción efectuada en 1956, Mason en 1959 reportó tres casos de EC de localización intratorácica, y enfatizó la imposibilidad de diagnosticar preoperatoriamente estas lesiones mediastinales, pues pueden confundirse con un tumor del timo (4). En 1960 Katz reportó un caso de EC localizada en el mediastino posterior, y enfatizó la localización de este tumor en cualquier parte de este compartimento. En 1964 Carlo Veveziale presentó un caso y efectuó la revisión de la literatura, encontró 47 casos publicados en ese tiempo, de los cuales 35 (74%) fueron intratorácicos y 12 (26%) extratorácicos. De los intratorácicos, el 60% fueron asintomáticos y se detectaron en la radiografía de tórax de rutina. El 40% presentaron manifestaciones clínicas: como tos, fatiga, fiebre o dolor torácico (8). En 1965, Lee reportó un caso de EC mediastinal en un niño de 8 años de edad, cuyos síntomas remitieron después de la extirpación quirúrgica. Fitzpatrick, en 1968, planteó radioterapia como una forma terapéutica para aquellos casos en donde la cirugía no fuera técnicamente posible o se tuviera un alto riesgo cuando la lesión infiltra grandes vasos. Kraznai, en 1969, enfatizó un caso de EC con trombocitopenia, y argumento que el componente vascular

hialinizado del tumor, actuaba como una red que atrapaba plaquetas por la gran superficie endotelial, de ahí que a pesar de que estas lesiones son histológicamente benignas debe efectuarse la extirpación quirúrgica. (10). En 1975 Burgert y Harrison en la clínica Mayo, reportaron el caso de una niña de 11 años con anemia microcítica, hipocrómica, hipoferremia, retraso en el crecimiento, médula ósea con hiperplasia e hipergamaglobulinemia, curso con una masa en el ligamento gastroesplénico que resultó ser una hiperplasia ganglionar gigante, variedad de células plasmáticas; a los tres meses de extirpada la lesión, la sintomatología desapareció. (10, 11).

Por lo que sugirió que la EC, variante rica en células plasmáticas, secreta un factor antieritropoyético responsable de la anemia. En 1983 Frizzera y cols. reportaron 15 casos de un “desorden linfoproliferativo” con características morfológicas de enfermedad de Castleman, caracterizado por síntomas generales, crecimiento de múltiples ganglios linfáticos periféricos, hepatoesplenomegalia y anormalidades en pruebas de laboratorio que simulan enfermedades de la colágena. El curso clínico fue crónico, con remisiones y exacerbaciones en 7 pacientes, agresivo y fatal en 8 pacientes. En 4 de ellos se realizó la necropsia, dos presentaron sarcoma de Kaposi en la piel, y uno un linfoma de tipo B. Las causas del fallecimiento fueron: nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, infección cutánea y sepsis. (14). Las características histológicas de los ganglios linfáticos fueron: plasmocitosis de la médula y las áreas subcapsulares, prominencia de los centros germinales y preservación de la morfología, todos estos hallazgos son observados en la enfermedad de Castleman de la variedad de células plasmáticas, ante estos cambios morfológicos los autores señalaron diferencias en la presentación clínica, la evolución y consecuentemente en el tipo de tratamiento. (11). En 1983, Leslie y cols. reportaron dos pacientes, hermanos con EC multicéntrica, lo que representó la primera evidencia de una asociación familiar de la enfermedad. En 1984 Harris estudió una población de homosexuales con linfadenopatías persistentes y observó en la

mayoría de las biopsias ganglionares una hiperplasia folicular inespecífica con “folículos estallados” y depleción de linfocitos. En uno de los casos se observo hiperplasia folicular hipervascular con depósitos hialinos en los vasos, semejantes a los de la enfermedad de Castleman e incremento de los vasos sanguíneos , con gran cantidad de células plasmáticas en la zona interfolicular. En todos los casos observó focos de sarcoma de Kaposi. Por lo que concluyó que en pacientes homosexuales, los ganglios linfáticos con hiperplasia angiofolicular multicéntrica, se debe efectuar una revisión cuidadosa para evidenciar en sarcoma de Kaposi. (18). En 1984, Weisemburger y cols. reportaron 16 casos de EC multicéntrica. 12 pacientes presentaron la variedad de células plasmáticas, tres pacientes la variedad hialino vascular y un paciente la variedad mixta. Las reacciones de inmunohistoquímica demostraron poblaciones policlonales de células plasmáticas en los ganglios de todos los pacientes y la ausencia de linfocitos T supresores en un paciente. (14, 15). Clínicamente se observó linfadenopatía multicéntrica, hepatoesplenomegalia y datos de laboratorio anormales como: anemia, hipergamaglobulinemia policlonal y plasmocitosis en médula ósea. Diez pacientes fallecieron y la sobrevida fue de 26 meses. Cuatro casos desarrollaron linfoma y presentó sarcoma de Kaposi, el resto se relacionó con procesos infecciosos. Los autores concluyeron que la EC multicéntrica, es una variante de la EC y que en la variante rica en células plasmáticas, hay un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad. Martin Bell y Ruether (en 1985) reportaron tres pacientes con EC, del tipo hialino vascular, uno de los cuales presento síntomas sistémicos, a de la variedad multicéntrica y desarrolló síndrome nefrótico. Los otros dos se clasificaron clínicamente con la variedad localizada y asintomáticos. En los cortes histológicos se observó población linfoide policlonal de células productoras de inmunoglobulinas. Principalmente IgG, IgM e IgA. Las células T, se observaron en la paracorteza y en los centros germinales. El tipo de células T predominante fue el de linfocitos cooperadores, los linfocitos citotóxicos y supresores fueron escasos y no se observo células NK. (8, 17).

El significado de este hallazgo es poco claro, pero puede representar una respuesta inmunológica anormal ante la estimulación antigénica. Kessler en 1985, demostró inmunoglobulinas policlonales intracitoplasmáticas con la reacción de inmunoperoxidasa y la transformación de gamopatía policlonal en una monoclonal que resultó corresponder a un linfoma difuso con diferenciación plasmocitoide. (17). Dos casos se asociaron a sarcoma de Kaposi. Otros hallazgos inmunohistológicos encontrados en otros estudios ha sido que los folículos están constituidos por células positivas para Leu-14, IgG, IgM (ambas asociadas con cadenas ligeras Kappa y Lambda, demostrando su población policlonal), en los folículos primarios y en los linfocitos del manto. Se han demostrado células dendríticas en los folículos. Los vasos centrales en los folículos se encuentran rodeados por células con aspecto epitelioide negativas a los marcadores linfoides, para histiocitos, monocitos y células epiteliales. (19). Los hallazgos de histoquímica enzimática, revelan semejanza con las células endoteliales histiocitoides descritas por Rosai. En los hemangiomas histiocitoides, estas células reaccionan con fosfatasa ácida, alfa naftil acetato esterasa (ANAE), 5 nucleotidasas y ATPasa y en la reacción de inmunoperoxidasa son positivas para laminina. Estas reacciones fueron positivas fueron positivas en las células endoteliales de vasos pequeños situados en los folículos, en los vasos medianos interfoliculares y en las estructuras que semejan corpúsculos de Hassall. En los últimos años se han reportado casos de EC estudiados con un grupo de anticuerpo monoclonales, usando técnicas de inmunoperoxidasa en cortes congelados y se encontraron células T plasmocitoides que reaccionaron positivamente para T4/Leu-3 y HLA-DR, este fenotipo fue similar al previamente reportado en dos casos de linfomas con células T plasmocitoides. (8, 10, 17). Estas células parecen ser el único subtipo de células linfoides cuya función aún no ha sido establecida. La variedad multicéntrica de la EC, ha sido descrita en grupos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, comprobados por la determinación del

anticuerpo contra el antígeno viral (HIV), en ellos se ha determinado también una inversión de la relación de linfocitos cooperadores (TCD4) y linfocitos supresores (TCD8), lo que enfatiza alteraciones en la inmunidad. Se sugiere que esta variante sistémica de enfermedad de Castleman puede ser parte del espectro clínico patológico de la infección por el virus HIV y la determinación de anticuerpos contra ese virus en estos pacientes con Castleman generalizado debe ser obligada. (7, 13, 17).

## 1.1 ENFERMEDAD DE CASTLEMAN (EC)

### 1.1.1 DEFINICION

Representa una forma distintiva de hiperplasia linfoide atípica , que se presenta principalmente en adultos aunque también puede afectar a los niños, es raro y clínicamente se distinguen dos formas la sistémica y la localizada, cuyo curso clínico es variable. La etiología hasta la actualidad se desconoce y se puede asociar a diverso tipo de neoplasias hematológicas.

### 1.1.2 ETIOLOGIA

La etiología es incierta, y se ha relacionado a factores ambientales como a infecciones por el virus del Sarcoma de Kaposi (HHV-8), herpes virus tipo 4 (HHV-4), al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) sin embargo hasta la actualidad , no se ha demostrado la causa directa del desarrollo de la enfermedad. (13, 17).

### 1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

No se sabe exactamente la incidencia de la enfermedad en la población mundial. Sin embargo, ha aumentado el número de diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) entre las personas con el virus de la inmunodeficiencia humana que acudieron a la mayor clínica del VIH del Reino Unido, según una presentación realizada en la XVII Conferencia Internacional sobre el Sida (celebrada en agosto del 2008 en la Ciudad de México) (Dr Mark Bower), del Hospital Chelsea and Westminster de Londres (Reino Unido). (13, 20). El caso del sarcoma de Kaposi, está provocada por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8). No obstante, a diferencia del sarcoma, la enfermedad de Castleman es difícil de diagnosticar y no está relacionada con un diagnóstico previo de sida ni afecta de forma desproporcionada al sexo masculino. Afecta más comúnmente a adultos, sin embargo se han reportado casos en niños y jóvenes. No se dispone de información respecto a la incidencia y los factores de riesgo de la EC en personas con VIH, por lo que los datos de la cohorte del hospital Chelsea and Westminster (que incluye a 10.997 pacientes que recibieron un seguimiento prospectivo correspondiente a más de 56.202 paciente-años entre 1983 y 2007) ofrecen la primera visión general del impacto de la enfermedad de Castleman sobre las personas con VIH. Dentro de la actual clasificación de la OMS 2008 sobre neoplasias hematológicas se incluye una variante de linfoma de células grandes que se asocia a la Enfermedad de Castleman multicéntrica, asociada a virus HHV-8. (5, 8, 21

#### **CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS HEMATOLINFÓIDES OMS 2008**

##### **Linfoma de células grandes B, que surge la enfermedad de Castleman multicéntrica, asociada a HHV-8.**

Linfoma de Burkitt.

Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt.

Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y la enfermedad de

#### 1.1.4 FISIOPATOGENIA

#### 1.2 ANATOMIA PATOLOGICA

En diversos estudios de EC, la localización anatómica se distribuye de la siguiente manera: el 70% de los casos se presentan en ganglios linfáticos, principalmente del mediastino, y de estos el 35% en el mediastino anterior y posterior. Esta ubicación justifica el hecho de diagnosticar timoma. (2, 5). El 21% se localiza en el mediastino posterior , y 35% se localizó en los hilios pulmonares, siendo más frecuente en el derecho. También se han reportado en otras localizaciones: cuello, parénquima pulmonar, axila, retroperitoneo, mesenterio, ligamento ancho, tejidos blandos, pelvis, entre otros. Macroscópicamente se presenta como una masa ovoide que varía en tamaño, desde escasos centímetros (1.5 cm en promedio), hasta 20 cm de eje mayor. La media en la casuística de algunos estudios, en cuanto al diámetro mayor fue de 5.8 cm. La masas es bien circunscrita y se encuentra encapsulada, puede ser multilobulada y, al corte, la superficie de corte es homogénea, de consistencia ahulada y color gris o amarillo claro; y puede confundir al clínico y anatomopatólogo erróneamente con linfoma, timoma u otra entidad. (2, 5).

En otros casos, los ganglios linfáticos adyacentes pueden estar crecidos y formar conglomerados, no obstante, por su limitación a un grupo ganglionar se sigue considerando de la variedad localizada de EC.

Existen tres variedades histológicas de la EC:

Tipo hialino vascular o angiofolicular: constituye el 90% de los casos, se presenta generalmente como una masa única. Sus principales características son la proliferación vascular prominente y hialinización de los vasos sanguíneos, con una localización característica en los centros germinales,

por lo que se ha llegado a confundir con corpúsculos de Hassall. (7, 10). Hay un aumento en el número de folículos linfoides que proliferan tanto en la corteza como en la médula y se encuentran limitados por una capa periférica de linfocitos que se disponen en forma concéntrica dando una imagen en “tela de cebolla”. El estroma interfolicular es también prominente con numerosos vasos hiperplásicos y una mezcla de células plasmáticas, eosinófilos e inmunobláastos. En algunos casos los folículos están compuestos predominantemente o exclusivamente de linfocitos pequeños y pueden contener centros germinales bien definidos que, puede ser confundido con un linfoma nodular. También se pueden observar células dendríticas foliculares con o sin hiperplasia. (4).

Variedad rica en células plasmáticas: Se presenta en el 10% de los casos y difiere de la variedad angiofolicular, por una proliferación difusa de células plasmáticas en el tejido interfolicular, algunas veces acompañada por numerosos cuerpos de Russell. Los cambios hialino vasculares son inconstantes o ausentes, en lugar de ellos a menudo se encuentra en el centro germinal, depósito de material eosinófilo amorfo que probablemente contiene fibrina y complejos inmunes. A poco aumento el tejido es más celular que en la variedad angiofolicular, y los centros germinales son más grandes que llegan a unirse y forman figuras caprichosas, alargadas, bilobuladas o curvas. Es esta variedad la que a menudo se acompaña de manifestaciones sistémicas de la enfermedad: fiebre, anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, fatiga, hipoferremia, leucocitosis, trombocitosis, plasmocitosis en médula ósea, hiperfibrinogenemia, incremento en la retención de bromosulfaleína, elevación del cobre en suero, etc. (4). Puede presentarse con linfadenopatía generalizada y aún participación esplénica, lo que constituye la variedad multicéntrica de mal pronóstico, por su asociación con sarcoma de Kaposi, deficiencia de linfocitos T, infecciones, linfomas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En los tumores del timo, los

corpúsculos de Hassall con su característica disposición en tela de cebolla, llegan a confundirse con la enfermedad de Castleman, pero carecen de la proliferación vascular tan marcada y tienen queratina. (2, 7). En la enfermedad de Hodgkin los linfoblastos que constituyen las células de Reed-Sternberg son muy parecidas a las células mononucleares de la enfermedad de Castleman del espacio interfolicular, pero no hay proliferación vascular acentuada.

Variedad mixta. Es una forma intermedia entre la variedad hialino vascular y la de células plasmáticas, en la EC. La primera descripción la hicieron Fendrig y Schiller en 1969, en la que encontraron plasmocitosis y pseudocorpúsculos de Hassall. (2).

Los diagnósticos diferenciales, además de los mencionados, se encuentran: linfadenopatía inmunoblástica en donde la morfología ganglionar está perdida, los senos están marcadamente dilatados, carece por lo tanto del patrón folicular con las características hileras concéntricas de linfocitos alrededor de los centros germinales. La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, tiene en común el crecimiento de los ganglios linfáticos que pueden llegar a ser gigante, sin embargo el patrón histológico es diferente, con senos muy dilatados y folículos linfoides poco aparentes. Linfoma folicular, este muestra un patrón nodular uniformemente distribuido, los nódulos tienden a tener igual tamaño. Los núcleos celulares son atípicos y las células uniformes. El plasmacitoma, en donde hay nidos de células plasmáticas típicas y atípicas, pero hay pérdida de la preservación de folículos linfoides. (6).

Se ha mencionado además que algunos casos de hiperplasia ganglionar gigante de tipo de células plasmáticas, puede ser indistinguible de los cambios producidos en los ganglios en otras entidades como artritis reumatoide, ganglios que drenan carcinomas o piel con eritrodermia o urticaria, síndromes autoinmunes, etc. (7).

## MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO.

La EC ocurre, en su variante localizada, principalmente en jóvenes y adultos de edad media (70% son menores de 30 años). Se presenta por igual en ambos sexos. Ocurre generalmente en personas sanas. La mayoría son asintomáticos y no existe sintomatología bien definida. (1).

La mayoría de los pacientes con EC de la variante hialino vascular son asintomáticos y, cuando son de localización intratorácica constituyen hallazgos durante el examen radiológico de tórax de rutina o bien presentan síntomas relacionados a compresión directa de la masa sobre estructuras vecinas (tos, dolor, disfagia, etc). Cuando son de localización extracavitaria se descubren en el examen físico, o dan manifestaciones compresivas o bien el paciente acude por razones estéticas cuando la masa se encuentra en un lugar muy visible. Se han reportado casos de hasta 18 años de evolución que han permanecido asintomáticos y sin cambios en cuanto a tamaño. A pesar de que no se puede asegurar el diagnóstico preoperatorio, la presencia de una masa mediastinal en un joven asintomático, debe hacer pensar en la posibilidad de enfermedad de Castleman. (2, 10).

La EC en su variedad de células plasmáticas se asocia a sintomatología en el 50% de los casos, caracterizada por fiebre, fatiga, alteraciones del metabolismo del hierro, manifestadas por anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipergamaglobulinemia y con menor frecuencia dolor torácico, diaforesis, pérdida de peso, retraso del crecimiento, esplenomegalia, linfadenopatía periférica, leucocitosis, trombocitopenia, aumento de la fosfatasa alcalina y síndrome nefrótico. La anemia es refractaria al tratamiento médico y Harrison en 1975, demostró que existe un factor antieritropoyetina muy probablemente secretado por la variedad de células plasmáticas. Kranznai postuló en 1969, que la trombocitopenia era probablemente debida al atrapamiento de las plaquetas en la red que forma el componente angiomatoso de la enfermedad. El síndrome nefrótico es

atribuido a una sustancia tóxica, alterando las propiedades metabólicas de la membrana basal glomerular y aumentando su permeabilidad. (1, 3, 4). Se ha visto que la sintomatología y las alteraciones de laboratorio desaparecen rápidamente con la extirpación de la masa y en algunos casos aún con radioterapia ha habido respuestas favorables.

La similitud morfológica entre la enfermedad multicéntrica y la forma localizada de EC, variedad de células plasmáticas ya que en adición a la extensión de la lesión, hay una serie de diferencias importantes entre ellas, que incluyen diferencias en la distribución por edades (media: 20 y 57 años). Localización (periférica vs interna), apariencia macroscópica (ganglios separados con aumento de tamaño vs masa sencilla). Presentación clínica (abundante vs escasa sintomatología) y lo más importante la evolución (curso agresivo vs enfermedad autolimitada). (6, 8). Las razones de estas diferencias aún no son aparentes, sin embargo diferentes mecanismos patogénicos han sido involucrados como agentes infecciosos, o diferente localización de estos agentes, en la forma localizada por la vía respiratoria o digestiva, ya que es usualmente mediastinal o mesentérica y en la forma multicéntrica por vía hemática. Sin embargo aún no está claro si son simples expresiones clínicas diferentes de una misma entidad nosológica o dos enfermedades distintas que comparten características morfológicas. Este cuestionamiento no es puramente académico, ya que es claro con la experiencia clínica, con estos pacientes, que el manejo de los dos procesos es completamente diferente. La cirugía puede ser curativa en la forma localizada, mientras que en la forma sistémica se requerirá un tratamiento más completo, especialmente en aquellas formas agresivas, complicadas con infecciones, desarrollo de neoplasia, etc, lo que requiere una vigilancia estrecha, al menos. (7)

## **2. JUSTIFICACION**

La enfermedad de Castleman es una entidad que puede ser confundida fácilmente con linfomas, timomas u otras enfermedades de comportamiento agresivo. En el Hospital General de México, O.D. se realizan más de 300 biopsias anuales de ganglios linfático, sin mencionar los especímenes obtenidos en una resección tumoral. Por lo que, contamos con la posibilidad de realizar un estudio transversal y descriptivo de biopsias de casos de linfadenopatía. La EC y su posible asociación con los virus Epstein–Barr y HHV-8, no la conocemos en nuestra población, por lo que parece importante demostrar si es posible la asociación de estos virus con la EC en nuestra población lo que podría esclarecer la etiología de esta enfermedad por un lado y por otro abrir una posible ventana terapéutica de la entidad .

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe asociación de la Enfermedad de Castleman con los virus Epstein-Barr y HHV-8?

### **4. HIPOTESIS**

Los virus Epstein-Barr y HHV8 están asociados a la enfermedad de Castleman y pueden ser determinados mediante hibridización in situ.

### **5. OBJETIVOS**

1.- Buscar la asociación de los virus HHV-8 y de Epstein-Barr en *Enfermedad de Castleman* y el inmunofenotipo.

### **6. CASOS, MATERIAL Y METODOS.**

#### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se efectuó un estudio transversal descriptivo.

## 6.2 UNIVERSO DEL TRABAJO

Se incluyeron todos los casos de biopsia del Hospital General de México, O.D. del periodo comprendido entre 1997-2007, con diagnostico de enfermedad de Castleman.

## 6.3 DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

**Asociación de la enfermedad de Castleman con los virus Epstein-Barr y HHV-8:** técnica de inmunoperoxidasa e hibridización in situ con positividad nuclear o paranuclear en células que componen la histopatología de la enfermedad de Castleman.

Escala de medición: cualitativa nominal.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

## 6.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### 6.4.1 **TAMAÑO DE LA MUESTRA .**

Los casos que se incluyeron en el estudio fueron obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos, del periodo entre 1997-2007.

### 6.4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 6.4.2.1 **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Biopsias de ganglio linfático del HGM, (hombres o mujeres) de cualquier edad, diagnosticados como EC.

#### **6.4.2.2 CRITERIOS DE NO INCLUSION.**

1. Biopsia de ganglio linfático con no diagnóstico de EC.
2. Biopsias con material inadecuado para diagnóstico.

#### **6.4.2.2 CRITERIOS DE ELIMINACION.**

1. Cuando el tejido examinado no correspondía a tejido linfoide ni a diagnóstico de EC.

### 6.5 PROCEDIMIENTOS

Se utilizaron cortes de tejidos fijados en formalina/buffer de fosfatos al 10% e incluido en parafina, de 2 micras de espesor. Se revisaron todos los cortes histológicos del siguiente tejido: ganglio linfático. Todos los cortes fueron revisados por dos patólogos, buscando criterios histológicos de la enfermedad. Se efectuó inmunohistoquímica con : CD20, CD2, CD23, Kappa/Lambda y la técnica de Hibridación in situ (HIS) con las sondas correspondientes para HHV-8 y EBER (VEB).

### 6.6 CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del estudio no complicó algún procedimiento extra al estudio de biopsia. Todos los estudios de biopsia practicados en el Hospital General

de México, O.D. cuentan con previo consentimiento por escrito del paciente o de los familiares responsables. Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación. Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos, vigente en la Ley General de Salud.

#### 6.7 ANALISIS ESTADISTICOS

Por tratarse de un estudio descriptivo de características morfológicas, no se realizó análisis estadístico. Se utilizó tanto el programa de Excel para la recolección de los datos.

## 7. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, tomado del archivo de casos de biopsias del Hospital General de México, O.D., con diagnóstico principal de enfermedad de Castleman para el análisis de “Asociación de la enfermedad de Castleman con los virus Epstein-Barr y HHV-8 por inmunofenotipo e hibridización in situ”, en casos de biopsias del Hospital General de México, O.D. en el periodo comprendido desde 1997 a 2007, donde se contó con una población de 16 casos, con predominio de afección en mujeres/ varones de 2:1 (tabla 1), de los cuales 10 de los casos correspondieron a mujeres y 6 casos correspondía a hombres, con una presentación entre la 2ª y 6ª década de la vida, con una media de la 4ª década. De este total, diez correspondieron al tipo hialino vascular (62.5%), dos a rico en células plasmáticas (12.5%), y cuatro de variedad mixta (25%). (tabla2).

**Tabla 2.** Casos de enfermedad de Castleman por género.

<b>AÑO</b>	<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>MUJER</b>	<b>HOMBRE</b>
1997	2	1	1
1998	3	2	1
2000	2	2	
2002	3	2	1
2004	1		1
2010	5	3	2
	16	10	6

**Tabla 3.** Variantes histológicas de la enfermedad de Castleman.

<b>VARIANTE HISTOLOGICA</b>	<b>No. CASOS</b>	<b>PORCENTAJE %</b>
HIALINO VASCULAR	10	62.5
RICA EN CELULAS PLASMATICAS	2	12.5
MIXTA	4	25.0

Se demostró la expresión de Lambda en células plasmáticas en 12 casos (75%) en las tres variantes histológicas y no hubo asociación con ninguno de los virus (Epstein-Barra y HHV-8).

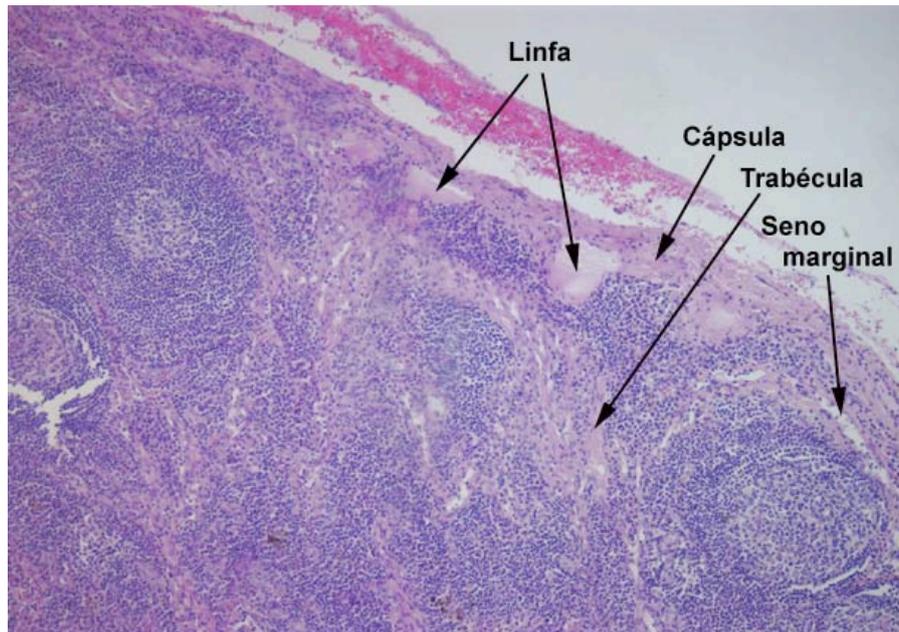


Fig. 1. Histología normal de un ganglio linfático. (10 X).

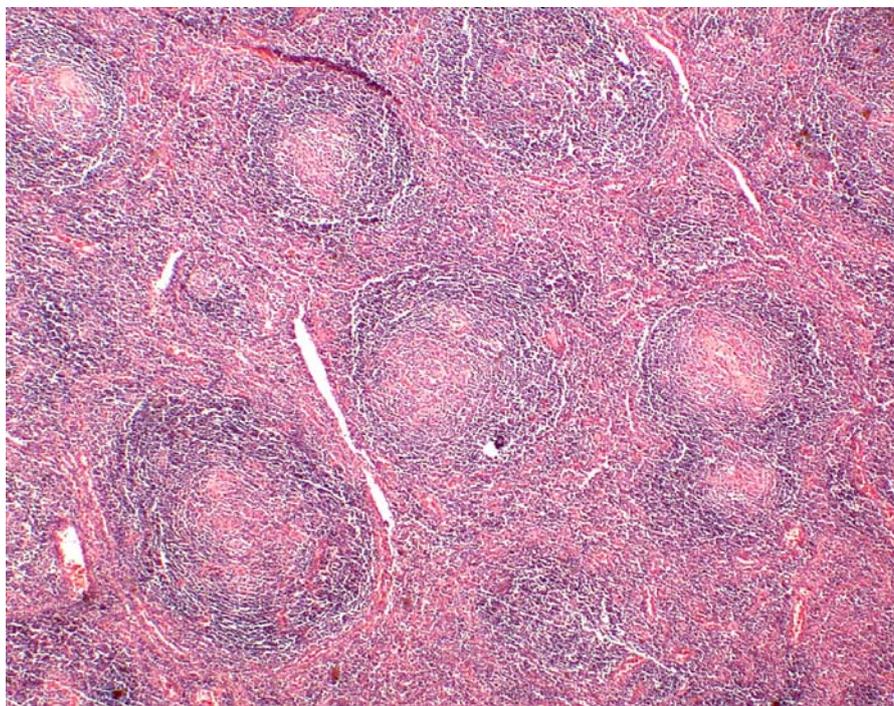


Fig. 2. Histología de un ganglio linfático con enfermedad de Castleman.(10X).

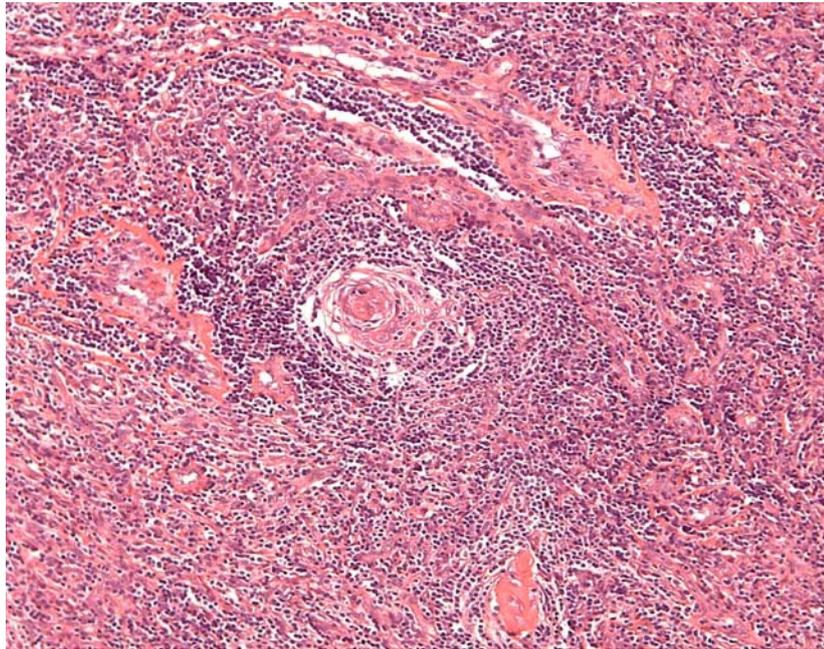


Fig. 3. Enfermedad de Castleman variante hialino vascular (10 X).

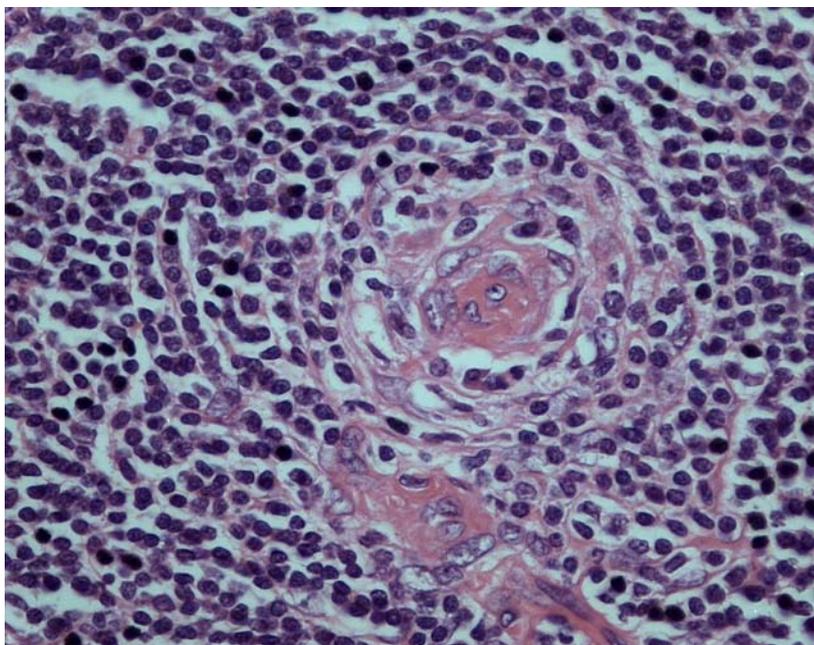


Fig. 4. Enfermedad de Castleman variante hialino vascular. Nótese la hialinización de los vasos en el centro del folículo. (40X).

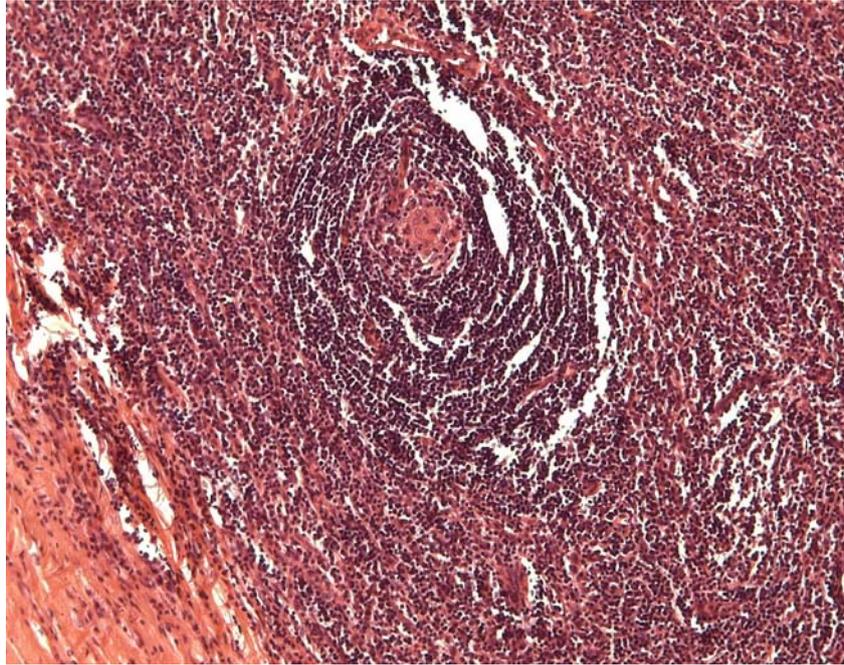


Fig 5. Enfermedad de Castleman, variante rica en células plasmáticas. (10X).

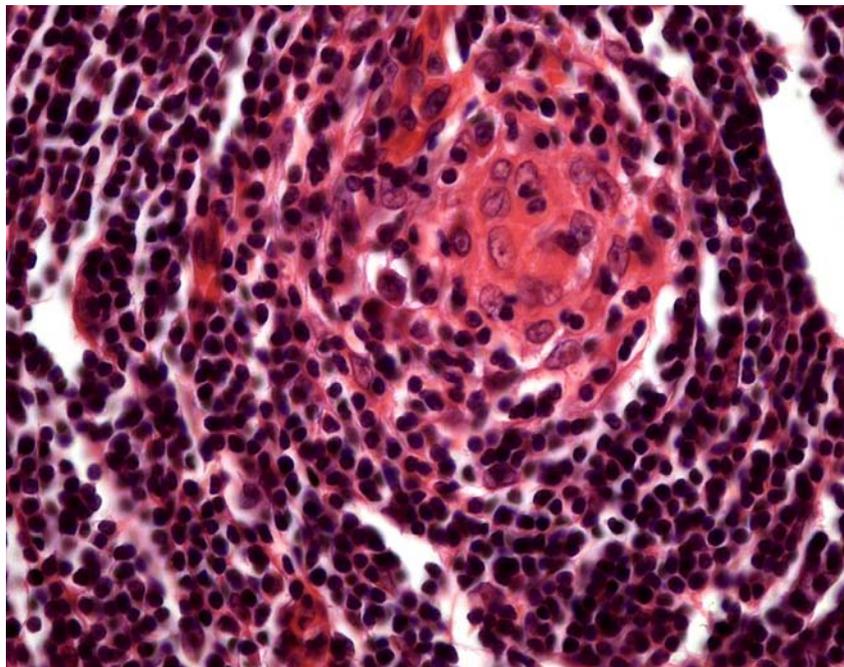


Fig. 6. Enfermedad de Castleman, variante rica en células plasmáticas. Nótese la atrofia del centro germinal, la proliferación de células plasmáticas y ausencia de hialinización vascular. (40X).

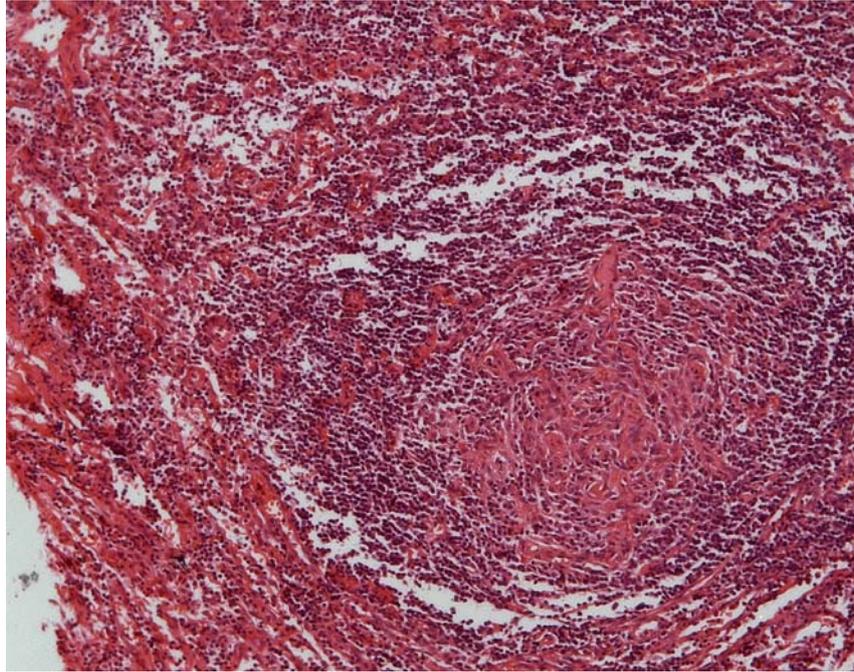


Fig. 7. Enfermedad de Castleman, variante mixta. Nótese la esclerosis vascular y la proliferación de células plasmáticas. (10X).

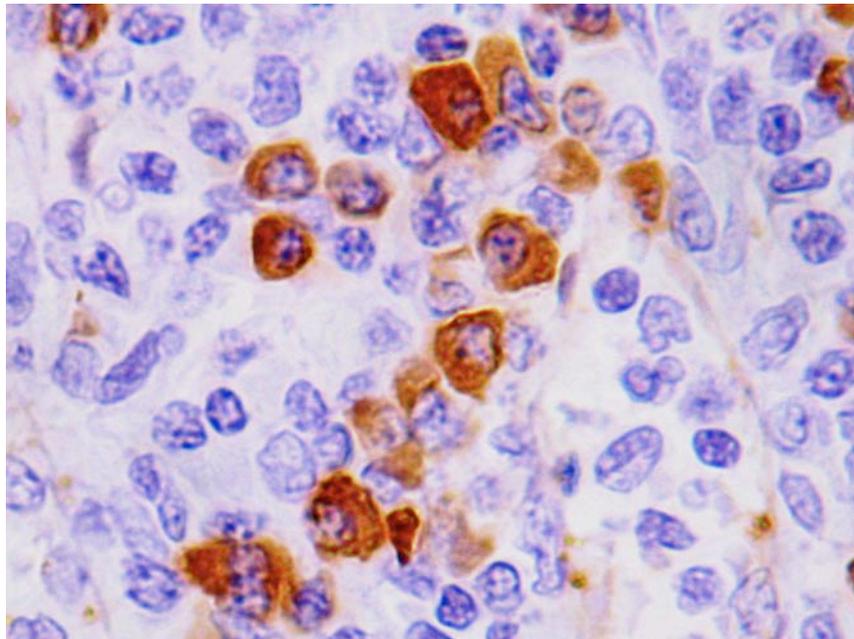


Fig. 8. Reacción de inmunohistoquímica para Lambda en células plasmáticas.

## 8. DISCUSION

La Enfermedad de Castleman representa una forma morfológicamente distintiva de hiperplasia en el ganglio linfático, que se presenta mas frecuentemente en adultos, como en nuestra población de estudio. Microscópicamente las formas histológicas más frecuentes son la de tipo hialino-vascular y la rica en células plasmáticas, en el presente trabajo, la segunda variante histológica más común fue la variante mixta. Por inmunofenotipo la variante hialino vascular muestra en apariencia centros germinales transformados regresivamente, en donde se observan células grandes con núcleos vesiculares presentes y que corresponden a células de células foliculares, que se hicieron más evidentes con las reacciones de inmunohistoquímica como CD 21. Hay una subvariante de la EC hialino-vascular que es el subtipo linfoide, en esta se observan folículos que tienen expansión marcada de la zona del manto y pequeños o inconspicuos centros germinales. (8, 22). Por inmunofenotipo se observa producción policlonal de inmunoglobulinas por células plasmáticas, en nuestros casos se observo este cambio, sin embargo se expreso mas constantemente lambda en las células plasmáticas de esta variedad. También se observó expresión de linfocitos T con el marcador CD2, Se ha observado un fenotipo aberrante de Ki-B3-negativo en linfocitos B de la zona del manto y fuerte positividad relacionada con le antígeno VIII en el endotelio interfolicular de esta misma variante. La variante rica en células plasmáticas fue la variante menos frecuente en el presente estudio y se caracteriza como ya se ha mencionado por una proliferación difusa de células plasmáticas en el tejido interfolicular. Algunas veces acompañada de cuerpos de Russell. Los cambios hialino-vasculares son inconspicuos o ausentes y la expresión de interleucina 6 se ha detectado como posible causa relacionada con la presencia de abundantes células plasmáticas. En el presente estudio, se observaron dos casos de esta variante de la EC y se encontró expresión politépica de inmunoglobulinas de cadenas ligeras predominantemente de

Lambda, con escasos linfocitos T entre las células plasmáticas reactivas interfoliculares. No se observó expresión del marcador de células dendrítico foliculares. Finalmente la variante mixta que en el presente estudio represento la segunda variedad histológica, como anteriormente ya se mencionó corresponde a una forma intermedia morfológicamente de las dos variantes histológicas ya comentadas, en los cortes histológicos se observó presencia de células B y T en el área interfolicular y en los centros germinales regresivos se demostró la presencia de células dendrítico foliculares. La expresión con cadena ligera lambda se observo constantemente. Aunque se efectuó la técnica de Hibridización in situ para la búsqueda de los virus HHV-8 y de EBV, no pudimos demostrar con esta técnica la presencia de los mismos por lo creemos importante descartar su ausencia o presencia por otras técnicas de biología molecular. Diferentes estudios han demostrado la presencia de los virus Epstein-Barr y HHV-8 en la enfermedad de Castleman. El posible rol patogénico es el activar el receptor de señalización de la IL-6 (interleucina 6) en la diferenciación de células linfoides vírgenes a plasmablastos. (10, 11).

Este estudio observó expresión monotípica de lambda en células plasmáticas por lo que creemos que se requiere de técnicas más sensibles para la identificación de estos virus como PCR, y de esta manera apoyar el posible rol de estos virus en la patogenia de la enfermedad.

## 9. CONCLUSIONES

Se presenta una serie de 16 casos de enfermedad de Castleman, diagnosticados en el periodo 1997-2010, en el Hospital General de México, O.D. En este estudio se vieron más afectadas las mujeres que los hombres (2:1), por la enfermedad. La variedad más frecuente es la hialino vascular (62.5%), seguida de la variedad mixta (25%), y rica en células plasmáticas (12.5%); esta última asociada a síntomas generales. (5).

Se demostró la expresión de Lambda en doce casos (75%) en las tres variantes, y no hubo positividad de las técnicas de inmunohistoquímica e hibridización in situ, para identificar los virus de Epstein-Barr y HHV-8. Por lo que se concluye en este estudio que no hay asociación con ninguno de los virus (Epstein-Barra y HHV-8). (5, 8).

Se recomiendan técnicas más sensibles para identificar estos virus como PCR, y de esta manera apoyar el posible rol en la patogénesis de la enfermedad. (4).

## 10.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Cronine D, Warneke WA. Castleman's Disease. **An Update on Classification and the Spectrum of Associated Lesions.** *Adv Anat Pathol* 2009;16:236-246
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP: **Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma.** *Cancer* 1956, **9:822-30.**
3. Keller AR, Hochholzerm 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.**
4. Jones EL, Crocker J, Gregory J, Guibarra M, Curran RC: **Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease): an immunohistochemical and enzyme-histochemical study of the hyaline-vascular form of lesion.** *J Pathol* 1984, **144:131-47.**
5. Murray PG, Deacon E, Young LS, Barletta JM, Mann RB, Ambinder RF, Rowlands DC, Jones EL, Ramsay AD, Crocker J: **Localization of Epstein-Barr virus in Castleman's disease by in situ hybridization and immunohistochemistry.** *Hematol Pathol* 1995, **9:17-26.**
6. Castleman B, Towne VW. **Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises;** founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954;251:396 – 400.
7. Casper C. **The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: Translating pathophysiology to patient care.** *Br J Haematol* 2005; **129:3–17.**
8. Dupin N, Diss TL, Kellam P et al. **HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma.** *Blood* 2000;95:1406 –1412.
9. Waterston A, Bower M. **Fifty years of multicentric Castleman's disease.** *Acta Oncol* 2004;43:698 –704.

10. 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;86:592–599.
11. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, Nakahata T, Kawai H, Tagoh H, Komori T, *et al.*: **Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease.** *Blood* 1989, **74**:1360-7.
12. Katsume A, Saito H, Yamada Y et al. **Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice.** *Cytokine* 2002;20:304 –311
13. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C et al. **HIV/AIDS: Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease.** *Clin Infect Dis* 2008;47:1209 –1215.
14. Bowne J, Lewin JJ, Filippa DA, et al. **The Management of Unicentric and Multicentric Castleman's Disease.** A Report of 16 Cases and a Review of the Literature. *Cancer* 1999;85:706-717.
15. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al. **A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients.** *J Clin Oncol* 1985;3:1202-1216.
16. Roca B. **Casleman's Disease.** A Review. *AIDS Rev* 2009;11:3- 7
18. Casper C. **New approacches for the treatment of human herpesvirus 8-associated disease.** *Rev Med Virol* 2008;18:321- 329.
19. Candelaria M, Luna-Ochoa E, Labardini-Mendez J, et al. **Virus y neoplasias hematológicas.** *Rev del Instituto Nacional de Cancerología* 2009;4:217-235.
20. Jongsma T, Verburg R, Geelhoed-Duijvestin P. **Castleman's Disease: A rare lymphoproliferative disorder.** *Eur J Inter Med* 2007;18:87-89Intern Med 2007;147:836-839.
21. **The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research.** *Hematology Am Soc Hematol Educ*

Program 2009:523-531

22. Sobrevilla-Calvo P, Avilés-Salas A, Cortés-Padilla D, et al. **Características clinicopatológicas de la enfermedad de Castleman's. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología.** Cir Ciruj 2009;77:187-192.