



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
UNIDAD DE ANATOMIA PATOLÓGICA.

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN
SERIE DE CATORCE CASOS.

TESIS DE POSGRADO.
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA-PATOLÓGICA
P R E S E N T A :

DR. ALBERTO ARANDA FRAUSTRO.

TUTOR: DRA. MONICA BELINDA ROMERO GUADARRAMA.



MÉXICO D.F.

2011



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.

AGRADECIMIENTOS:

Pertenezco a la generación del temblor de 1985, que afectó a la ciudad de México el 19 de septiembre y en especial al Hospital General de México.

Compartí con el personal del Hospital esta muy triste experiencia Y DEBO AGRADECER A TODOS SU SOLIDARIDAD Y UNIÓN, QUE NOS PERMITIERON RESCATAR A VARIOS COMPAÑEROS DURANTE LAS PRIMERAS HORAS DE ESA MAÑANA.

Desafortunadamente a pesar de haberlos sacado de los escombros, la mayoría en estado de choque hipovolémico prolongado, fallecieron por las complicaciones de la necrosis tubular aguda.

ESTA TESIS ME PERMITE RECORDAR A VARIOS DE MIS COMPAÑEROS QUE FALLECIERON, como dirían en cumplimiento de su deber. El deber del estudio y la preparación dirigida hacia una función de servicio.

También me permite recordar la organización del departamento de anatomía patológica, para el reconocimiento de cuerpos de nuestros compañeros residentes, que fueron identificados y entregados a sus familiares, sin excepción alguna.

“ Recuerdo los grandes bloques de hielo, en las tiendas de campaña, donde a falta de refrigeradores almacenamos los cuerpos, hasta la entrega a sus familias”.

Finalmente como corolario recuerdo la marcha a los “Pinos”, por una avenida Reforma devastada por el terremoto, en la que solicitábamos que el Hospital fuera reabierto, pues ya se había considerado no funcional estructuralmente. Y LO LOGRAMOS.

El Sr. Presidente De la Madrid, dio la orden para que el Hospital General de México fuera reabierto.

A mis maestros que no solo me enseñaron cuestiones académicas, sino también con su ejemplo de valor en esos días, participaron en el rescate, identificación de cuerpos y reapertura del Hospital.

A mi “alma mater” Hospital General de México, que se levantó de esa gran desgracia física y emocional, gracias a su personal que tuvo el valor y la entereza de seguir adelante.

Allí aprendí a caer y levantarme.

DEFINICIÓN.

La enfermedad de Castleman es el epónimo de quien describió la entidad en 1954, pero hasta 1983 solamente se habían publicado poco más de 200 casos (48). Sus nombres descriptivos nos permiten entender mejor a esta entidad: Hiperplasia ganglionar gigante, que indica su presentación clínica de adenomegalia significativa e hiperplasia ganglionar angiofolicular, que describe desde el punto de vista histológico e implica un padecimiento de los ganglio linfáticos que se caracteriza por hiperplasia del tejido linfoide y los vasos sanguíneos.

La hiperplasia es un mecanismo de respuesta que produce un aumento en la población celular, por lo tanto se trata de un trastorno del crecimiento, todavía regulado y que lleva a un aumento en el volumen del ganglio o los ganglios linfáticos afectados.

Las características más importantes de esta enfermedad son:

- 1) Es una enfermedad rara, y representa un espectro de diferentes enfermedades: el tipo hialino vascular y la rica en células plasmáticas (20). La otra forma es la sistémica o multicéntrica. La tercer variante histológica es la forma mixta o transicional, suponiendo la posibilidad de una proliferación de células B no reguladas (51).
- 2) Su etiología es desconocida y aún se proponen múltiples hipótesis (44). Se ha relacionado con la expresión de Interleucina-6, esto sugiere que la enfermedad de Castleman's puede ser un síndrome acompañado de múltiples etiologías que involucran la actividad aberrante de IL-6 de probables causas endógenas o virales. (52 y 53)
- 3) Su curso clínico es benigno, con variantes clínicas: Puede ser asintomática o acompañarse de un conjunto de síntomas variables que incluyen: desde compresión local de los tejidos y órganos vecinos, hasta síntomas sistémicos como anemia, fiebre, hipo o hiperalbuminemia (31.35.18.13).
- 4) La enfermedad puede ser localizada o multicéntrica, y en esta última se ha encontrado asociación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el sarcoma de Kaposi, infecciones graves, desarrollo de linfomas malignos y en general con un curso clínico agresivo (48.45.44.41.37.33.32.31.30 y 26).
- 5) Es importante para el equipo clínico-patólogo, el conocimiento de la enfermedad y sus variantes, sobre todo porque su presentación clínica como tumor, implica el diagnóstico diferencial con tumores malignos o su asociación con ellos como en los casos de SIDA.

SINONIMIA.

Desde el año 1954 en que el Dr. Benjamín Castleman reportó el primer caso de "hiperplasia ganglionar mediastinal" esta enfermedad ha tenido múltiples nombres:

Lattes y Pachlet (14) la llamaron hamartoma ganglionar o bien coristoma cuando se encontraba en tejido subcutáneo.

Zettergen le llamó linforeticuloma folicular, pensando que se trataba de un proceso neoplásico de comportamiento benigno.

Harrison y Bernatz (15), basándose en su apariencia micoroscópica le llamaron hiperplasia angiofolicular linfoide.

Kennet y Cormack (16) le llamaron hamartoma linfoide angiomatoso, que a su juicio explica su naturaleza benigna y la patogénesis de la lesión, como hamartoma vascular que ocurre en un ganglio linfático y que los folículos anormales son el resultado de distorsión por vasos sanguíneos proliferantes donde había folículos linfoides normales.

Otros nombres que se le han dado son:

Linfadenitis crónica.

Linfoma simple

Ganglio gigante hemolinfático.

Sin embargo y por fortuna, ya no son utilizados.

En la literatura mundial esta hiperplasia ganglionar ha sido objeto de múltiples publicaciones y ha sido bautizada con diferentes nombres, sin embargo la publicaciones más completas y con mayor número de casos las ha realizado el Dr. Benjamín Castleman, quien desde 1972, sentó las bases para la diferenciación de la hiperplasia ganglionar gigante y la dividió en dos variantes histológicas, estableciendo así los diagnóstico diferenciales.

A partir de entonces toda la sinonimia adoptada en el pasado fue abandonada y actualmente casi todas las publicaciones le dan crédito con su nombre, como el primero en describirla (20).

MARCO HISTORICO.

En junio del 1954 el Dr. Benjamín Castleman presentó en la sesión clínico patológica del Hospital General de Massachusetts, en Boston, el primer caso reportado de una enfermedad hasta entonces desconocida (1).

Se trataba de un ejecutivo del sexo masculino de 40 años de edad, quien trece años antes fue operado de apendicectomía. A los 31 años de edad acudió a un reconocimiento de rutina y en el estudio fluoroscópico se localizó una masa pulsátil a lo largo del arco aórtico. Un año después acudió por presentar fatiga, tos, febrícula y se encontró que persistía fluoroscópicamente, la masa pulsátil, en la silueta cardíaca izquierda. Se le practicó amigdalectomía a los 35 años. A su ingreso en el Hospital manifestaba tos seca producto de ardor laríngeo, era bien nutrido y bien desarrollado pero los estudios de laboratorio demostraron anemia (11g/dl), leucocitosis (12,700 x mm³), con 78% de neutrófilos y 4% de bandas. La VSG fue 53 mm/hr. La masa en torax se localizó en mediastino anterior, era homogénea, disminuía con la maniobra de Valsalva, sin embargo angiograficamente se demostró que no dependía de alguna estructura vascular adyacente. Después de analizar el caso y a los 16 días de su internamiento fue llevado a quirófano con el diagnóstico de teratoma o quiste dermoide VS tuberculosis mediastinal. En la cirugía se encontró una gran masa en el mediastino anterior, a la izquierda de la línea media, que se acompañaba de un grupo de ganglios linfáticos aumentados de tamaño. El cirujano hizo el diagnóstico clínico de timoma con metástasis ganglionares. En el estudio histopatológico se encontraron las siguientes características microscópicas:

Había tejido linfoide hiperplásico, con muchos centros germinales, rodeados de linfocitos maduros, muchos de estos centros germinales contenían nidos hialinizados que NO correspondían a los corpúsculos de Hassal encontrados en el timo. Había además muchas células plasmáticas esparcidas en el tejido linfoide. El diagnóstico anatomo-patológico emitido fue "hiperplasia de ganglios linfáticos mediastinales", de

esta forma se da a conocer esta alteración que afecta a los ganglios linfáticos y que toma el nombre de quien la describió.

Dos años más tarde el Dr. Castleman y sus colaboradores realizaron una revisión de laminillas de los tumores mediastinales encontrados en los últimos años del hospital de Massachusetts en Boston y en el Instituto de las fuerzas armadas en Washington, que en su mayoría estaban diagnosticados como timomas y demostraron que en trece de estos casos se trataba de alguna forma peculiar de hiperplasia ganglionar. Estaba caracterizada por la presencia de numerosos centros germinales con una marcada proliferación capilar e hialinización que no correspondía a los corpúsculos de Hassal, encontrados en el tejido tímico.

Así con el reporte de estos trece casos nuevos se estimuló la inquietud científica ante la nueva enfermedad (2).

En 1958 Inada y Hamazaki reportaron un caso nuevo de hiperplasia ganglionar gigante localizada en mediastino y ponen en duda la benignidad del proceso, argumentando que la inflamación crónica no afecta generalmente a un solo ganglio linfático (3).

En 1959 Mason reportó tres casos de enfermedad de Castleman de localización intratorácica y enfatizó la imposibilidad de diagnosticar preoperatoriamente estas masas mediastinales, ya que incluso macroscópica y microscópicamente pueden confundirse con tumor del timo (4).

En 1960 Katz reportó un caso de hiperplasia ganglionar gigante localizado en mediastino posterior, que radiológicamente y en su aspecto macroscópico simulaba perfectamente al tumor neurogénico clásico de mediastino posterior, ampliando con este caso la localización de la enfermedad a cualquier parte del mediastino (5).

En 1961 Chipman reportó un caso de 16 años de evolución localizado en el mediastino y que al igual que los casos anteriores registraron cura en la extirpación quirúrgica (6).

En 1963, Harrison hizo una revisión de laminillas de 138 casos de timomas, tratados quirúrgicamente en la clínica Mayo y encontró que tres de estos casos en realidad correspondían a la enfermedad descrita por Castleman (7).

En 1964, Carlo Veveziale presentó un nuevo caso e hizo una revisión de la literatura y encontró 47 casos, de los cuales 35 casos (74%) eran intratorácicos y 12 casos (26%) extratorácicos. De los casos intratorácicos el 60% fueron asintomáticos y se detectaron en una radiografía de tórax de rutina. El otro 40% presentaba alguna manifestación clínica como tos, fatiga, fiebre, dolor torácico (8).

En 1965 Lee reportó un caso de un niño de 8 años de edad con anemia microcítica hipocrómica refractaria con un metabolismo anormal del hierro y que además presentaba fiebre, retraso en el crecimiento, esplenomegalia, hiperesplenismo y plasmocitosis en médula ósea, lo cual sugería relación con un proceso infeccioso crónico. El crecimiento de los ganglios linfáticos mediastinales, le hizo pensar que el sitio primario de infección fue el tórax. La sintomatología así como las anomalías de laboratorio remitieron después de la extirpación de los ganglios mediastinales hiperplásicos (9).

En 1968 Fitzpatrick partiendo del hecho de que los ganglios linfáticos son muy sensibles a la radioterapia, planteaba esta forma terapéutica para aquellos casos en que la cirugía no fuese técnicamente posible o tuviese un alto riesgo, por ejemplo, cuando la tumoración infiltraba los grandes vasos, aunque acepta que para hacer del diagnóstico es imprescindible el acto quirúrgico. Presenta el caso de un hombre de 54 años en que la tumoración infiltraba a los vasos femorales derechos, encontró

dificultades técnicas para extirpación y ante el diagnóstico histológico transoperatorio de linfoma, se decidió el cierre de la herida quirúrgica y se dio tratamiento con clorambucil, por algunos meses con muy poca mejoría, por lo que se revisó el estudio histopatológico y se determinó una hiperplasia ganglionar angiofolicular. Pero ante la presencia de dolor y edema en el miembro pélvico fue sometido a radioterapia con 4,500 rads en 34 días, con lo que disminuyó el tamaño de la tumoración y desapareció la sintomatología (10).

En 1969 Kraznai, reportó un caso que se acompañó de trombocitopenia y trató de explicar ésta por el componente vascular que actúa como una red que atrapa plaquetas por la gran superficie endotelial que ofrece. De allí que a pesar de que estas lesiones son histológicamente benignas, deben extirparse ya que con ello desaparece la sintomatología (11).

Neerhout, Larson y Marsun reportaron en 1969 un caso de enfermedad de Castleman, lo llamaron hamartoma linfoide mesentérico. Se trataba de un muchacho de 16 años que presentaba retraso en el crecimiento, anemia hipocrómica e hipergamaglobulinemia, además de un tumor mesentérico, el cual una vez extirpado se acompañó de desaparición de los hallazgos antes mencionados. No se pudo evidenciar alguna causa infecciosa o inmunológica (12).

En el mismo año John MacKai, en Toronto, reportó un caso en un médico de 40 años de edad, asintomático con una masa en la axila y enfatizó la importancia de esta lesión benigna. Debido a que clínicamente y aún con el examen histológico podría confundirse con linfoma (13).

En 1972 el Dr. Benjamín Castleman y sus colaboradores presentaron el análisis de 81 casos de hiperplasia ganglionar gigante, de los archivos del Hospital General de Massachusetts en Boston y en el archivo de las fuerzas armadas en Washington, estos 81 casos incluían 20 casos reportados previamente en la literatura y 61 casos nuevos. Lograron diferenciar dos variedades histológicas de la enfermedad y las llamaron:

- 1) Tipo hialino vascular (angiofolicular).
- 2) Variedad de células plasmáticas.

Esta última es la que se asocia frecuentemente con manifestaciones clínicas.

Así mismo reafirmaron la etiología inflamatoria o infecciosa y dieron las bases para el diagnóstico diferencial con linfomas, señalando que la extirpación quirúrgica era el tratamiento de elección (20).

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, cursaba además con una masa en el ligamento gastroesplénico que resultó ser una hiperplasia ganglionar gigante, variedad de células plasmáticas; a los tres meses de extirpada hubo desaparición de la anemia, ganancia de 4.8 cm en su talla y los niveles séricos de alfa globulina se normalizaron. Así mismo se encontró que con la administración de una dosis de eritropoyetina a un ratón y administrándole al mismo tiempo suero de la paciente antes de ser operada, había una inhibición de la actividad de eritropoyetina y una disminución en la captación del hierro, este factor sérico desapareció 6 días después de que el tumor fue resecado. Esto sugirió que la hiperplasia ganglionar gigante, variedad de células plasmáticas, secreta un factor antieritropoyético responsable de la anemia de los enfermos (21).

Por otra parte Mallory y cols, ese mismo año, reportaron el caso de una mujer de 18 años de edad con síndrome nefrótico y una masa abdominal que fue reconocida como una hiperplasia ganglionar gigante en mesenterio y al ser extirpada hubo una gran remisión del síndrome nefrótico. La biopsia renal había mostrado una lesión glomerular con cambios mínimos y aunque se han reportado casos con remisión espontánea, en este tipo de lesión glomerular, no aparentan ser tan espectaculares como en este caso, en el que se menciona que 24 hrs después de la extirpación del tumor la proteinuria disminuyó de 8.8 a 2.1. g y la función renal se había normalizado. Los autores piensan que este tumor linfoide es capaz de producir una sustancia tóxica que altera las propiedades metabólicas de la membrana basal glomerular, aumentando su permeabilidad (22).

En 1978 Nordstrom publicó un caso de un hombre de 50 años de edad con un tumor de 7 cm de diámetro que involucraba la arteria y venas mesentéricas superiores y que fue reconocido en estudio histopatológico como hiperplasia ganglionar gigante, de la variedad de células plasmáticas, no fue técnicamente posible extirpar el tumor lo que ocasionó que el enfermo continuara con náusea posprandial, anemia, diaforesis nocturna, fiebre, fatiga, pérdida de peso y edema. Se decidió utilizar radioterapia (2700 rads, en 15 sesiones en campo de 12 x 12 cm), la fiebre desapareció al séptimo día, la albúmina se elevó 2.8 g/ 100 ml y el hematocrito a 40%, el paciente recuperó el apetito y ganó peso, a las tres semanas la masa había disminuido a 3 cm y la albúmina era de 3.3 g/ 100 ml. Las globulinas eran normales. A los 8 meses la masa había desaparecido clínica y ultrasonográficamente. De esta publicación es un hecho que aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, la radioterapia es una opción para aquellos casos en que por alguna causa, no se pueda realizar cirugía (23).

En 1978 Gaba reportó un caso de hiperplasia ganglionar gigante, tipo mixto (variedad hialino vascular y de células plasmáticas) de localización multicéntrica, incluyendo linfadenopatía axilar, retroperitoneal y esplenomegalia (26)

En 1980 Olscamp reportó el primer caso de recurrencia, 10 años después de la extirpación de una hiperplasia ganglionar gigante, variedad hialino vascular, localizada en la pared torácica posterior, extrapleural, que requirió nueva intervención quirúrgica (27).

En 1983 Martí, Guardia y Bacardí, reportaron un caso de hiperplasia ganglionar gigante, variedad células plasmáticas de localización multicéntrica en el cuello, con excelente respuesta a dosis bajas de radioterapia (dosis antiinflamatorias de 1200 rads, divididas en 10 sesiones) en el cuello, con lo que se obtuvo desaparición completa de los ganglios linfáticos hiperplásicos en el cuello, así como del dolor que lo acompañaba (30).

En abril de 1983 Frizzera y colaboradores reportaron 15 casos de un "desorden linfoproliferativo con características morfológicas de enfermedad de Casleman", caracterizado por síntomas generales graves, crecimiento de múltiples ganglios linfáticos periféricos, frecuentemente había hepatoesplenomegalia en asociación con características de laboratorio que remedan a las enfermedades de la colágena. El curso clínico fue crónico, con remisiones y exacerbaciones en 7 pacientes y agresivo y fatal en 8 pacientes. En 4 de ellos se realizó la necropsia, dos presentaban sarcoma de Kaposi en la piel y uno tenía además un linfoma maligno diseminado tipo B. Las causas del fallecimiento en los otros tres casos fueron: nefritis intersticial y necrosis tubular aguda, infección cutánea y sepsis y un proceso inmunoproliferativo diseminado. Las

características histológicas de los ganglios fueron: plasmocitosis acentuada y difusa de la médula y las áreas subcapsulares, prominencia de centros germinales y preservación de la arquitectura, todos estos datos son observados en la enfermedad de Castleman de la variedad de células plasmáticas, sin embargo los autores señalan que hay diferencias en la presentación clínica, la evolución y consecuentemente el afronte terapéutico (31). Ahora podemos relacionar claramente esta adenopatía como la que se presenta en el SIDA y que tenía características histológicas semejantes.

En septiembre de 1983 Leslie y colaboradores describieron dos pacientes, hermano y hermana con hiperplasia linfoide angiofolicular multicéntrica, lo que representa el primer reporte de una incidencia familiar de la enfermedad (32).

En febrero de 1984 la Dra. Nancy Harris estudió una población de homosexuales con linfadenopatías persistentes e inexplicablemente encontró en la biopsias ganglionares que la mayoría de estos pacientes mostraban una hiperplasia folicular inespecífica, que una minoría mostraba "foliculos estallados" y depleción de linfocitos. En uno de sus seis casos había hiperplasia folicular hipervascular con depósitos hialinos en los vasos, semejantes hallazgos a la enfermedad de Castleman. Además del incremento en los vasos sanguíneos observó gran cantidad de células plasmáticas en la zona interfolicular. En todos los seis casos encontró focos de sarcoma de Kaposi, tanto en cortes del mismo ganglio como en ganglios de biopsias subsecuentes. La autora concluyó que en pacientes homosexuales los ganglios linfáticos con hiperplasia angiofolicular multicéntrica, se debe realizar una búsqueda cuidadosa para evidenciar un sarcoma de Kaposi (33).

En marzo de 1984 Weisemberger y cols. Reportaron 16 casos de hiperplasia ganglionar angiofolicular multicéntrica. Al principio de la enfermedad 12 pacientes tenían la variedad de células plasmáticas, tres pacientes la variedad hialino vascular y un paciente la variedad mixta. Los estudios 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. Clínicamente la pacientes tenían linfadenopatía multicéntrica, hepatoesplenomegalia en la mayoría de los casos y datos de laboratorio anormales como anemia, hipergamaglobulinemia policlona y plasmocitosis en la médula ósea. Diez de los pacientes fallecieron con una supervivencia de 26 meses, en promedio, desde el inicio de la enfermedad. Cuatro casos desarrollaron linfoma y en uno hubo asociación con sarcoma de Kaposi, el resto se relacionó con procesos infecciosos. Los autores concluyeron que la hiperplasia ganglionar angiofolicular multicéntrica, parece ser una variante de la hiperplasia ganglionar gigante y que tratándose del tipo de células plasmáticas, hay un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad (34).

En febrero de 1985 los doctores Martin. Bell y Ruether, del hospital Foothills de Calgary, Canada, reportaron tres pacientes con hiperplasia ganglionar gigante, del tipo hialino vascular, uno de los cuales tenía síntomas sistémicos, era de la variedad multicéntrica y desarrolló síndrome nefrótico. Los otros dos eran de la variedad localizada y asintomáticos. Se puntualizó que en estudios previos se había realizado una caracterización inmunológica en cortes de parafina y se encontró una población linfoide policlona, de células productoras de inmunoglobulinas, que se detectan en el citoplasma. Se demostró en otros estudios la presencia de varios tipos de cadenas pesadas y el que IgG se encontraba presente dentro de las células plasmáticas en las zonas interfoliculares y ocasionalmente en los centros germinales atípicos. En algunos

casos en los nidos de células plasmáticas se demostraron también IgM e IgA. En este estudio se realizó inmunohistoquímica en los tres casos, tanto en cortes congelados como en parafina y se observó una reacción positiva para IgM en el manto linfóide y en forma intercelular dentro del centro germinal atípico. Las reacciones para cadenas ligeras Kappa y Lambda mostraron una población policlonal. Las células T, estuvieron presentes en la paracorteza y ocasionalmente en los centros germinales. El tipo predominante fue el de linfocitos cooperadores, los linfocitos citotóxicos y supresores fueron escasos, sin embargo hubo total ausencia del marcador Leu-7, lo que evidenció ausencia de células "killer". Los autores mencionaron que el significado de este hallazgo es poco claro, pero que podría representar una respuesta inmunológica anormal, ante la estimulación antigénica (36).

En 1885 la Dra. Kessler demostró inmunoglobulinas policlonales intracitoplásmicas con la reacción de inmunoperoxidasa y en un caso demostró la transformación de gamopatía policlonal en una monoclonal que resultó corresponder a un linfoma difuso con diferenciación plasmocitoide. Dos de sus pacientes también desarrollaron sarcoma de Kaposi (37).

En 1984 habían sido usados una serie de anticuerpos policlonales y monoclonales para determinar la distribución de los subtipos de linfocitos en cortes por congelación de una hiperplasia ganglionar gigante de tipo mixto. Los folículos primarios y el manto de los folículos secundarios reaccionaron positivamente para BA1, OK1aL, C3RT, sIgM, sIgD, en los linfocitos, lo que demuestra su estirpe de células B y la presencia de inmunoglobulinas en la superficie de la membrana celular, los centros germinales pobremente desarrollados carecían de OKT4, Leu 3 y Leu 7 (linfocitos T, inductores o cooperadores, así como células Killer). Las zonas del manto y los folículos primarios contenían más OKT4 y Leu3 y menos OKT8 que en los ganglios normales. Las células plasmáticas policlonales, se encontraron tanto en los centros germinales, como en las áreas interfoliculares (38).

En múltiples estudios se ha demostrado que los folículos están casi compuestos por células positivas para BA1, Leu 14, sIgG, sIgM (ambas asociadas con cadenas ligeras Kappa y Lambda, demostrando su población policlonal), en los folículos primarios y en los mantos. También se han demostrado células dendríticas en los folículos. Los vasos centrales en los folículos se encuentran rodeados por células con aspecto epitelioide que no reaccionan con los marcadores linfoides y no linfoides, incluyendo aquellos para linfocitos, histiocitos, monocitos y células epiteliales. Los hallazgos de histoquímica enzimática, revelan una gran semejanza con la llamada células endotelial histiocitoide, descrita 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 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 (39).

Se reportaron dos casos de enfermedad de Castleman, estudiados con un grupo de anticuerpos monoclonales, usando la técnica de inmunoperoxidasa en cortes congelados y se encontraron células T plasmocitoides que reaccionaron positivamente para T4/leu3 y HLA-DR, este fenotipo fue similar al previamente reportado en dos casos de linfomas, con células T plasmocitoides. Estas células parecen ser el único subtipo de células linfoides cuya función aún no ha sido establecida (40-43).

Contribuciones más recientes han descrito cambios que semejan morfológicamente las características de la enfermedad de Castelman en el contexto de diferentes situaciones clínicas que podrían cambiar el concepto de esta enfermedad. Analizando la variedad de patrones morfológicos en los cuales el SIDA se manifiesta en los ganglios linfáticos, hay uno que se caracteriza por hiperplasia folicular hipervascular y plasmocitosis. Este patrón es indistinguible de la enfermedad de Castleman en su variedad de células plasmáticas y en particular es asociado frecuentemente con el desarrollo de sarcoma de Kaposi, en el mismo ganglio.

Se menciona que hay una analogía con el SIDA pues ambos son la expresión de un desorden básicamente en la inmunoregulación y que es hasta el momento poco claro (41-48).

La variante multicéntrica de la enfermedad de Castleman, altamente letal, 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 (OKT4) y linfocitos supresores (OKT8), lo que corrobora el desorden en la inmunidad. Se sugiere que esta variante sistémica de enfermedad de Castleman puede ser parte del espectro clínico-patológico de la infección por virus HIV y la determinación de anticuerpos contra este virus, en estos pacientes con Castleman generalizado, de ser obligada (45-46).

Una estrecha asociación entre enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi ha sido observada y se menciona que es producto de una estimulación antigénica repetitiva, en ambos casos. La enfermedad de Castleman ha sido reportada después de la administración de algunas drogas como ampicilina y metil-dopa, extractos biliares e infecciones virales, también se ha detectado en ratones sobrevivientes a reacción de injerto contra huésped. El sarcoma de Kaposi se ha documentado en pacientes con trasplante renal y su aparición después de una estimulación viral persistente se ha sugerido. Se propone que la predisposición para ambos padecimientos puede estar relacionada con una deficiencia de inmunidad que pudo ser inducida por una infección viral (48).

Parece ser que en los pacientes con SIDA en los que hay cambios morfológicos ganglionares compatibles con enfermedad de Castleman, tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias de células B, así como enfermedad de cadenas pesadas, plasmocitomas y linfomas (44).

Además del SIDA y el sarcoma de Kaposi se han observado en los últimos años otras lesiones ganglionares que semejan enfermedad de Castleman, variedad de células plasmáticas entre las que se mencionan: Síndrome de Wiskott-Aldrich; artritis reumatoide; síndromes autoinmunes mal definidos manifiestos por disfunción hepática, primaria y crónica, con daño en los conductos biliares; así como linfadenopatía abdominal; drenaje de neoplasia como carcinoma; linfomas Hodgkin y NO Hodgkin; sitios de vacunación; piel con eritrodermia o urticaria y finalmente nefrosis lipoidea (44).

Es obvio que los hallazgos histológicos descritos por Flendring y Schillings y por Keller nos son específicos para la enfermedad de Castleman del tipo de células plasmáticas y el diagnóstico debe ser hecho en base a otras posibles explicaciones que descarten otros padecimientos, quedando este reservado para una entidad clinicopatológica idiopática, como se ha caracterizado en la literatura (44).

Existe la asociación de la enfermedad de Castleman con procesos monoclonales de células B, mientras que la proliferación de células plasmáticas en la enfermedad es usualmente policlonal. York (42), recientemente ha reportado que 3 de 6 casos de la variedad de células plasmáticas exhibía un patrón monoclonal en las reacciones inmunohistoquímicas y que uno de sus casos manifestó paraproteinemia sérica, hallazgos similares han sido descritos por otros autores, sin embargo no se ha reportado el desarrollo de neoplasia (44).

También se ha descrito una relación entre la enfermedad de Castleman y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y tanstornos cutáneos), con lo que se confirma su relación con discracias de células plasmáticas (44-49).

La asociación con pénfigo vulgar ha sido reportada en varios casos, alguno de ellos con manifestación clínica de estomatitis grave. Los tumores ganglionares fueron localizados. Histológicamente el tipo vascular fue encontrado en cuatro pacientes y el de células plasmáticas en dos. Hubo incremento de gamaglobulinas en tres y la presencia de anticuerpos antinucleares en uno. En la mayoría de los casos hubo mejoría o desaparición de la sintomatología después de la extirpación quirúrgica del tumor, por lo que se sugiere que el mecanismo patogénico se relaciona con una modificación de la regulación autoinmunológica, muy estrechamente relacionada con la asociación entre pénfigo y el timoma (47-35).

ETIOLOGIA.

Múltiples preguntas aún sin contestar, acerca de la enfermedad de Castleman están relacionadas con su naturaleza y su etiología. Las explicaciones propuestas para esta lesión, descrita inicialmente por su autor y ahora conocida como variedad hialino vascular incluyen: Hiperplasia linfoide reactiva, tejido linfoideo hamartomatoso, tumor linfoide benigno. La persistencia de la arquitectura ganglionar en la mayoría de los casos y los hallazgos reactivos de la variedad de células plasmáticas y las variedades intermedias inducen a interpretarlo como un proceso ganglionar infeccioso o inflamatorio, manifestado en dos formas que son fases cronológicas o en diferentes expresiones debido a "diferencias en la respuesta del huésped". Mientras que la mayoría de los autores están de acuerdo con respecto a la unidad básica de estas dos formas y su naturaleza inflamatoria, voces recurrentes disienten y afirman una naturaleza hamartomatosa para la variedad hialino vascular. La vascularidad acentuada y poco usual, la celularidad de los centros germinales, la presencia de más de un centro germinal en un folículo, la ausencia en algunos casos de una estructura ganglionar normal, la asociación con un componente angiomaso en algunas ocasiones, y los hallazgos angiográficos similares a algunos hamartomas vasculares, así como la presencia de tejido linfoide en sitios en los que normalmente no está presente han sido citados en apoyo de esta teoría hamartomatosa.

Para la variedad de células plasmáticas parece que hay duda si esta representa un proceso inflamatorio ya que ni la patogenia, ni la etiología ha sido reconocido. El virus de Epstein-Barr, el micobacterium tuberculosis y el toxoplasma han sido implicados sobre evidencias indirectas. Los desordenes en la inmunoregulación han sido implicados fuertemente en analogía a las alteraciones morfológicas ganglionares que se desarrollan en estados de inmunodeficiencia, adquiridos como el SIDA o determinados genéticamente como el síndrome de Wiskott-Aldrich, y en otras

condiciones autoinmunes. De hecho alteraciones en la reacción inmune, como anergia, disminución de la blastogénesis en las células T, han sido documentadas en algunos casos de la enfermedad de Castleman.

También poco claras son las razones para la limitación de la proliferación de células plasmáticas en los ganglios en la variedad hialino vascular y el involucro de múltiples tejidos linfoides, así como otros órganos en la variedad sistémica de la enfermedad. Mientras diferentes agentes etiológicos, diferentes rutas de presentación del antígeno, o factores localizados que controlan la distribución de las células plasmáticas se han implicado, sin embargo estos constituyen solo materia de especulación.

La variabilidad de la presentación clínica y su evolución hacia un padecimiento sistémico, su propensión para desarrollar neoplasias malignas requieren estudios a largo plazo, para determinar una correlación clínico etiológica.

Así pues quedan muchas preguntas que responder en relación a este padecimiento y lo concerniente a su patogénesis. ¿ Cuáles son los agentes y mecanismos involucrados ?.

¿ Cuáles son las razones de una expresión localizada y multicéntrica ?

¿Cuál es su relación con desordenes autoinmunes, estados de inmunodeficiencia, y discracias de células plasmáticas ?, ¿ Cuáles son los factores responsables de las manifestaciones sistémicas asociadas ?, en fin, hay más preguntas que respuestas, sin embargo debemos resumir y precisar los puntos aceptados por la mayoría de los autores:

Su origen no esta bien precisado, sin embargo se considera que es el resultado de un proceso inflamatorio de larga evolución, que puede aparecer como respuesta a un estímulo infeccioso, probablemente viral, aunque no se ha logrado demostrar algún agente causal.

La vía aérea se ha considerado la principal entrada por la alta frecuencia de localización intratorácica. De los dos tipos histológicos descritos se ha considerado que el de células plasmáticas es la etapa activa y más temprana de la enfermedad y el tipo hialino vascular representa la etapa tardía, esto apoya la teoría de una etiología infecciosa y podría explicar porque los síntomas están más frecuentemente asociados con la variedad de células plasmáticas (,2,5,13,20,35,36,40).

ANATOMIA PATOLOGICA.

En la revisión de Keller y colaboradores (20), que presenta 81 casos de hiperplasia ganglionar gigante, la distribución anatómica fue de la siguiente manera: el 70% de los ganglio afectados estaba en el mediastino y de estos el 35% se localizaba en el mediastino anterior y posterior. Esta ubicación estratégica aunada a sus características histológicas justifica que hayan sido confundidos con timomas. El 21 % se localizó en el mediastino posterior y un 35% se localizó en los hilios pulmonares, siendo más frecuente en el derecho. Se han reportado también en otras localizaciones: cuello, parénquima pulmonar, axila, retroperitoneo, mesenterio, ligamenta ancho, tejidos blandos, pelvis, etc.

Macroscópicamente se presenta como una masa redondeada u ovoide que varía en su diámetro mayor desde 1.5 hasta 16 cm.

La media en la casuística anteriormente citada, en cuanto al diámetro mayor fue de 5.8 cm, la masa es bien circunscrita y se encuentra encapsulada, puede ser lobulada, es de consistencia firme y al corte el de color gris claro o rosa. Y puede confundir al clínico y

aún al patólogo no familiarizado con la entidad, diagnosticándola erróneamente como un linfoma, un timoma, etc.

En algunos casos los ganglios linfáticos adyacentes pueden estar crecidos y en ocho casos se probó que su estructura histológica era similar a la masa principal, ocasionalmente pueden formar conglomerados ganglionares, no obstante por su limitación a un grupo ganglionar se sigue considerando de la variedad localizada de enfermedad de Castleman.

Existen dos variedades histológicas:

1) Tipo hialino vascular (angiofolicular): Constituye el 90% de los casos, se presenta generalmente con una masa única. Sus principales características son proliferación vascular prominente e hialinización de los mismos, con una localización característica en los centros germinales, por lo que se han llegado a confundir con corpúsculos de Hassall. Hay un aumento en el número de folículos linfoides que proliferan tanto en la corteza como en la médula, se encuentran limitados por una capa periférica de linfocitos que se dispone en forma concéntrica dando una imagen semejante a “tela de cebolla”. El estroma interfolicular es también prominente con numerosos vasos hiperplásicos y una mezcla de células plasmáticas, eosinófilos e inmunoblastos. En algunos casos los folículos están compuestos predominantemente o exclusivamente de linfocitos pequeños y pueden contener pequeños centros germinales bien definidos, siendo esta variante la que fácilmente se puede confundir con linfoma nodular.

2) Tipo de células plasmáticas: Se presenta en el 10% de los casos. 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 un 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, llegan a unirse y formar figuras caprichosas, alargadas, bilobuladas, curvas, etc. 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, hipoferrremia, leucocitosis, trombocitosis, plamocitosis de la médula ósea, hiperfibrinogenemia, incremento en la retención de bromosulfaleina, elevación del cobre en suero, etc.

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 de 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.

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.

3) Se han descrito formas intermedias entre la variedad hialino vascular y la de células plasmáticas, en la enfermedad de Castleman, la primera descripción la hicieron Flendrig y Schiller en 1969, en la que encontraron plasmocitosis y "pseudocorpúsculos de Hasall". (28 y 29)

Entre otros diagnósticos diferenciales, además de los mencionados, se encuentran:

La linfadenopatía inmunoblástica en la que la arquitectura ganglionar esta 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 puede llegar a ser gigante, sin embargo el patrón histológico es diferente, con senos muy dilatados y folículos linfoides poco aparentes.

Linfoma folicular, muestra un patrón nodular uniformemente distribuido, los nódulos tienden a tener igual tamaño. Los núcleos celulares son atípicos y la células uniformes.

Plasmocitoma, hay nidos de células plasmáticas típicas y atípicas pero hay pérdida de la preservación de los folículos linfoides.

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.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO.

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

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Castleman de la variante hialino vascular son asintomáticos y cuando son de localización intratorácica constituyen hallazgos durante un examen radiológico de torax 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 (11). 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 (27).

La enfermedad de Castleman 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, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia (13,15,18,25) y con menor frecuencia dolor torácico, diaforesis, pérdida de peso, retraso del crecimiento,

esplenomegalia, linfadenopatía prefiérica, leucocitosis, trombocitopenia, aumento de la fosfatasa alcalina y síndrome nefrotico (13,17,18,25,26).

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 postula en 1969, que la trombocitopenia es probablemente debida al atrapamiento de las plaquetas en la red que forma el componente angiomaso de la enfermedad (17).

El síndrome nefrotico es atribuido a una sustancia tóxica producida por este tumor linfoide, alterando las propiedades metabólicas de la membrana basal glomerular y aumentando su permeabilidad (22).

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 las enfermedad multicéntrica y la forma localizada de enfermedad de Castleman, 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). 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 es 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 formas agresivas, complicadas con infecciones, desarrollo de neoplasia, etc, lo que requiere una vigilancia estrecha, al menos.

SERIE DE CATORCE CASOS:

A continuación presento 14 casos producto de la revisión del archivo de anatomía patológica en el periodo 1980 a 1987.

Esta serie inició con dos casos que recibí en mi rotación por patología quirúrgica:

Caso 10. B-85-5176 y Caso 11. B-86-2532, que me obligaron a reconocer y estudiar la entidad, antes de establecer el diagnóstico. En conjunto con el cirujano Dr. Fausto Dávila, estos dos casos fueron presentados en el congreso de la Asociación Mexicana de Cirugía General.

Utilizo los dos casos más representativos de las variantes hialino vascular y de células plasmáticas para mostrar los hallazgos macroscópicos y microscópicos.

En la variante de células plasmáticas se utilizó la técnica de inmunohistoquímica para demostrar policlonalidad, es decir la presencia de linfocitos T y B y cadenas ligeras de inmunoglobulinas kappa y lambda.

No. caso.	1 Código biopsia	2 Edad	3 Género	4 Iniciales Nombre. (Registro)	5 Localización.	6 Diagnóstico clínico.	7 Diagnóstico histopatológico.	8 Diagnóstico Qx, gabinete o autopsia.
1	80-2785	28 a.	Femenino	MHRM	supraclavicular	lipoma	Hiperplasia angiofolicular, Hialino vascular.	Biopsia
2	80-9411	27 a.	Femenino	SPJ (276562)	Ganglios Supraclaviculares izquierdos	Probable linfoma.	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	Biopsia
3	81-3323	60 a.	Masculino	JE (813111)	Supraclavicular izquierdo.	Linfadenopatía metastásica.	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	Biopsia
4	82-612	22 a.	Femenino	SPM	Raíz del mesenterio.	Colecistitis y quiste mesentérico.	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	USG colelitiasis más Tumor hipocogénico mesentérico, compatible con quiste mesentérico. Cirugía
5	82-1535	28 a.	Femenino	RSL (802005)	Cuello región submaxilar	Tumor tiroideo con metástasis ganglionares	Enfermedad de Castleman. Variedad células plasmáticas.	Hemitiroidectomía con glándula salival. Cirugía.
6	82-6785	18 a.	Masculino	JST (421599)	Retroesternal. Hiliar derecho.	Tumor de mediastino anterior. Probable timoma.	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	Gamagrama tiroideo normal. Tele de torax tumor retroesternal. Cirugía.
7	82-7149	17 a.	Femenino	FOMF (445478)	Submaxilar derecho.	Tumor submandibular, suprahioideo derecho	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	Cirugía.

No caso	No biopsia	Edad	Género	Iniciales nombre	Localización	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histopatológico	Estudios clínicos, de gabinete o autopsia.
8	82-9077	39 a.	Masculino	ZPA	Mediastino anterior.	Timoma Vs teratoma	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	TAC Tumor 61 x 43 mm, en relación con aurícula izquierda y cayado aórtico. Cirugía
9	83-5705	19 a.	Masculino	PA (525455)	Cuello, triángulo carotideo der.	Linfangioma quístico	Hiperplasia angifolicular. Hialino vascular.	USG Tumor sólido de partes blandas. Rx. Tumor calcificaciones. Cirugía.
10	85-5176	42 a.	Masculino	AMN (487848)	Cuello antero lateral derecho	Lipoma de cuello Vs probable linfoma	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	Esofagograma con desplazamiento. Cirugía.
11	86-2532	22 a.	Femenino	HVML (822584)	Cuello. Triángulo carotideo der.	Lipoma cervical derecho.	Enfermedad de Castleman. Hialino vascular.	USG. Tumor sólido e hipodenso. Cirugía.
12	86-3314	17 a.	Masculino	JGJ (868915)	Adenomegalias cervicales, axilares e inguinales.	Síndromes nefrótico y urémico, síndromes hemorragíparo e icterico.	Hiperplasia angiofolicular de células plasmáticas.	Biopsia. Adenomegalias generalizadas en cadenas yugulares, axilares e inguinales.
13	86-6249	34 a.	Femenino	HVS (898073)	Triángulo submaxilar izq.	Probable tumor mixto de glándula salival submaxilar izquierda.	Hiperplasia angiofolicular. Hialino vascular.	Cirugía.
14	87-7339	22 a.	Masculino	MFJ (108573)	Adenomegalias generalizadas: Cervicales, mediastinales Periaórticos Paripancreáticos e inguinales.	SIDA (HIV +)	Enfermedad de Castleman. Variedad células plasmáticas y sarcoma de Kaposi en ganglios linfáticos cervicales.	Autopsia 87-486 Sarcoma de Kaposi y Enf. De Castleman en ganglios linfáticos axilares, mediastinales, periaórticos abdominales, peripancreáticos e inguinales.

RESUMEN DE LOS 14 CASOS ESTUDIADOS. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS.
SEGÚN VARIEDAD HISTOPATOLÓGICA.

VARIEDAD HIALINO VASCULAR.

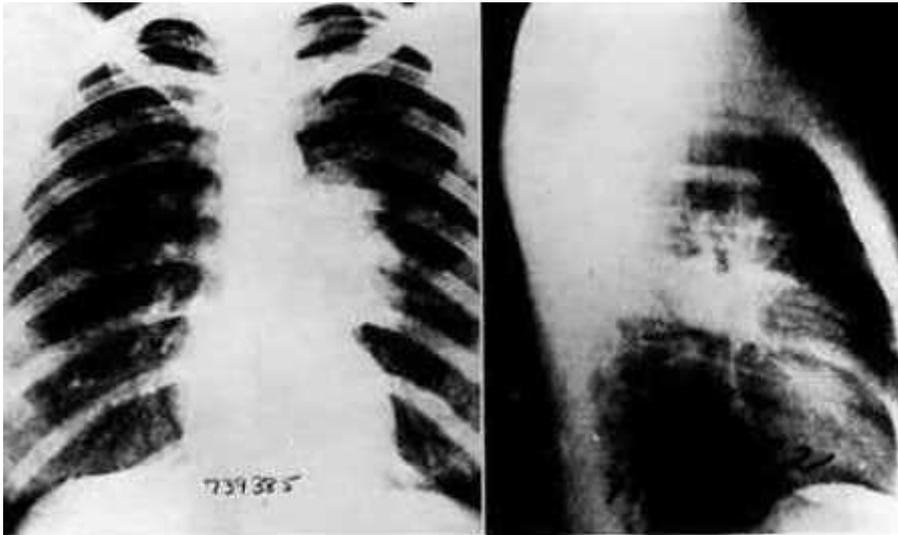
No. casos	Casos codificados.	Edad. Rango y promedio	Género.	Localización	Diagnósticos clínicos.	Procedimientos
11 (78.5%)	De 1980 a 1987.	17 a 60 años. 28.8 años.	7 mujeres. 4 hombres.	6 en el cuello: 3 submaxilares. 3 triángulo carotídeo 3 supraclaviculares. 1 mediastino anterior. 1 mesentérico.	3 lipoma 2 metástasis ganglionares (1 falso asociado Ca tiroides) 2 tumor glándula salival 1 linfoma 1 linfangioma quístico 1 quiste mesentérico 1 tumor, sin especificar	8 cirugías 3 biopsias 1 estudio transoperatorio diferido (mesenterio). 3 USG 1 TAC 1 esofagograma 1 gamagrama tiroideo

VARIEDAD DE CELULAS PLASMÁTICAS.

No. casos	Casos codificados	Edad. Rango y promedio	Género.	Localización	Diagnósticos clínicos.	Procedimientos.
3 (21.5%)	De 1982 a 1987.	17 a 39 años 26 años.	3 hombres.	1 mediastino anterior 2 multicéntricos	Timoma Vs teratoma síndrome nefrótico SIDA.	1 cirugía. 1 biopsia. 1 autopsia.

Caso número 8. TUMOR MEDIASTINAL.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLOGICO: TIMOMA VS TERATOMA.



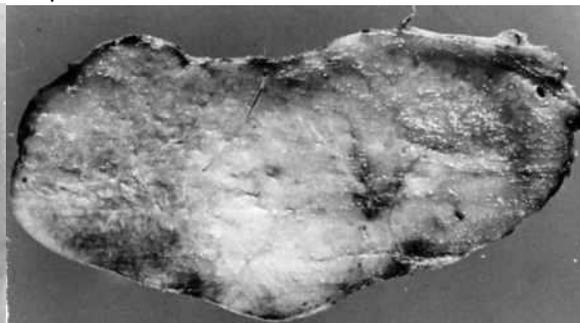
La telerradiografía de tórax muestra una masa en mediastino, en relación con aurícula izquierda y cayado aórtico. La placa lateral muestra a la masa por delante del corazón, en mediastino anterior.

ANATOMÍA PATOLOGICA: DIAGNÓSTICO ENFERMEDAD DE CASTLEMAN, HIALINO VASCULAR.
ASPECTO MACROSCOPICO.

Superficie exterior.

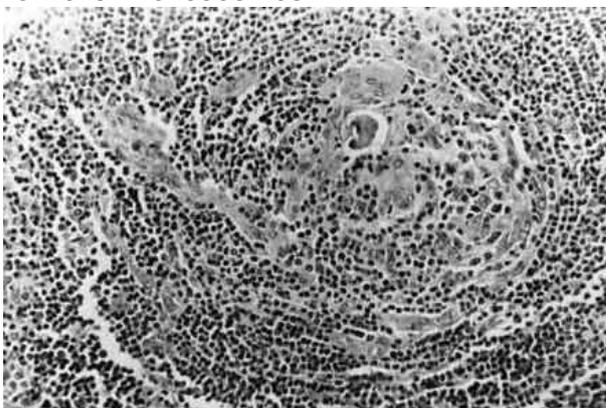


Superficie de corte.



La masa es ovoide mide 6.5 x 4 cm en sus mayores diámetros, la superficie exterior tiene una cápsula que la limita por completo, no se observa aparente infiltración de la cápsula. La superficie de corte muestra un tumor sólido gris rosado con áreas blancas.

ASPECTO MICROSCOPICO.



Característica imagen histológica en "tela de cebolla", los linfocitos se disponen en forma concéntrica alrededor de vasos sanguíneos hialinizados.

CASO 12. ADENOMEGALIAS GENERALIZADAS.
BIOPSIA DE GANGLIO CERVICAL IZQUIERDO.

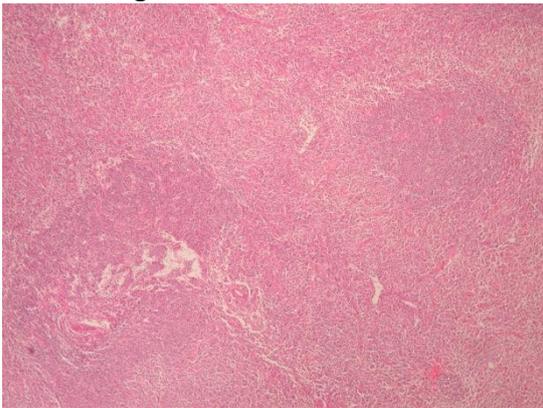
ANATOMÍA PATOLÓGICA. ASPECTO EXTERIOR.



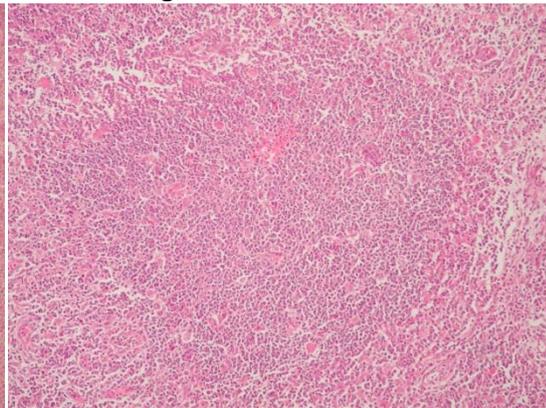
El ganglio linfático mide 2.3 x 1.5 cm, en sus mayores diámetros, su aspecto blanco “carne de pescado” sugiere linfoma.

ANATOMIA PATOLÓGICA. ASPECTO HISTOLÓGICO.

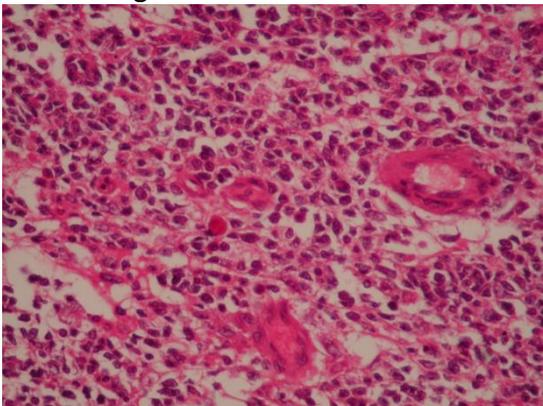
Fotomicrografía 1.



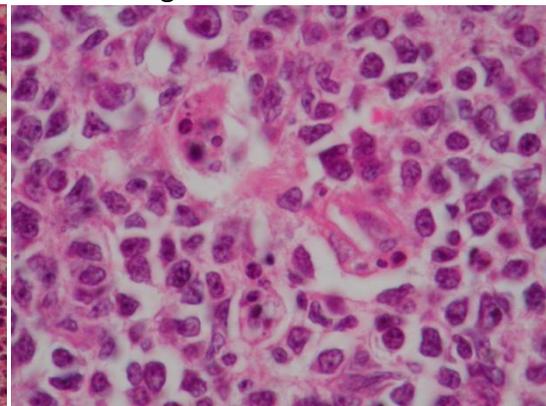
Fotomicrografía 2.



Fotomicrografía 4.



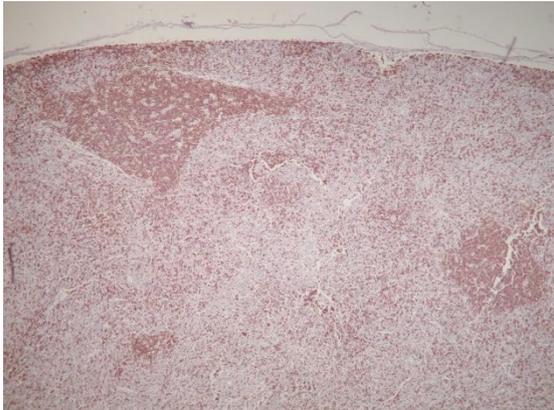
Fotomicrografía 5.



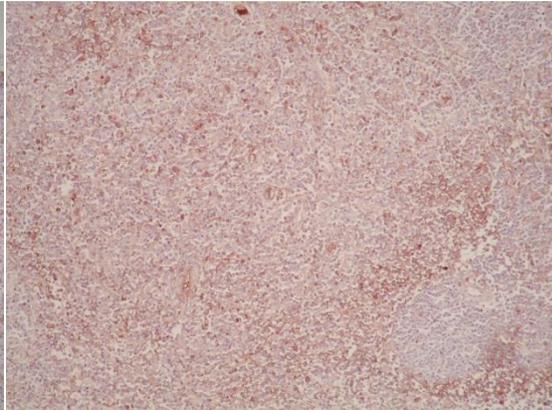
Fotomicrografías 1 y 2 (H/E 10 y 40 x). El ganglio conserva un patrón con pseudofolículos de diferentes tamaños, de formas irregulares y sin centros germinales. Fotomicrografías 3 y 4. Hay vasos sanguíneos de paredes escleróticas o hialinas y numerosas células plasmáticas monótonas (H/E 40 y 100x).

ANATOMIA PATOLÓGICA. INMUNOHISTOQUÍMICA.

Fotomicrografía 1.



Fotomicrografía 2.

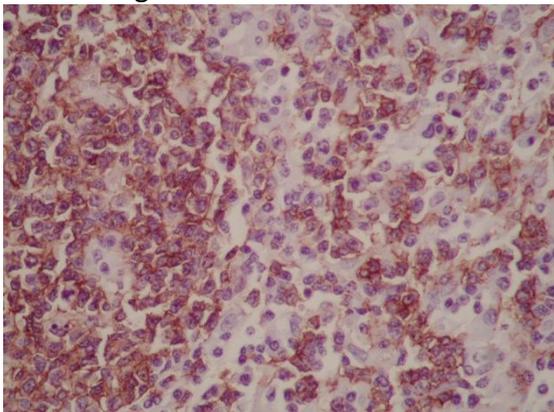


1) CD20, marcador de linfocitos B, tiñe intensamente las células centrofoliares y en forma difusa pero menos intensa las células interfoliculares.

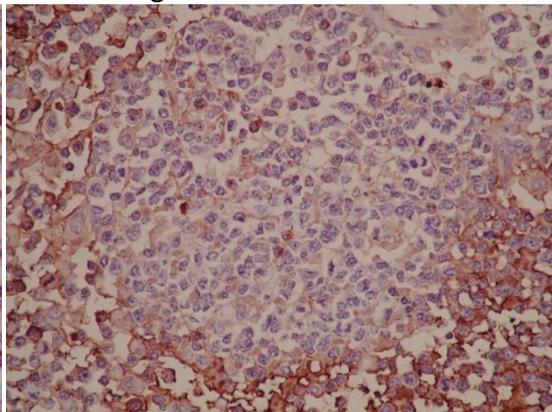
2) CD3, marcador de linfocitos T, tiñe los linfocitos interfoliculares y respeta las células centrofoliares.

Al evidenciarse marcaje para linfocitos B y T, evidenciamos policlonalidad que indica se trata de una hiperplasia benigna.

Fotomicrografía 4.



Fotomicrografía 5.



4) Kappa, anticuerpo contra cadenas ligeras que marca células centrofoliares e interfoliculares.

5) Lambda, anticuerpo contra cadenas ligeras que marca células interfoliculares y ocasionales centrofoliares.

Al evidenciarse ambas cadenas ligeras, de inmunoglobulinas, podemos afirmar que se trata de una lesión policlonal y por tanto benigna.

CONCLUSIONES:

- 1) Se presenta una serie de 14 casos de enfermedad de Castleman, colectados en el periodo 1980 a 1987, en la unidad de anatomía-patológica del Hospital General de México.
- 2) La variedad más frecuente es la hialino vascular con 11 casos que en la serie corresponden al 78.5%.
- 3) De la variedad de células plasmáticas solo hubo 3 casos, que corresponden al 21.5%.
Un caso fue de la variante localizada y dos de la variante multicéntrica, estos últimos asociados a síndrome nefrótico y el otro a SIDA.
- 4) No hubo diferencia de edades entre los dos grupos el promedio de edad en la variante hialino vascular fue 28.8 años y en la variante de células plasmáticas 26 años.
- 5) La localización en la variante hialino-vascular fue:
 - 6 casos en el cuello: tres submaxilares y tres del triángulo carotídeo.
 - 3 supraclaviculares
 - 1 mediastino anterior
 - 1 mesentérico.
- 6) La variante de células plasmáticas, en su modalidad localizada se manifestó como tumor en la región submaxilar y en su variante multicéntrica con adenomegalias generalizadas.
- 7) Un caso de la variedad de células plasmáticas modalidad multicéntrica estaba asociada a SIDA, paciente género masculino de 22 años de edad.
La autopsia evidenció la presencia de sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman en los ganglios linfáticos. Se trata de un caso significativo por ser de los primeros en demostrar la asociación SIDA-KAPOSI-CASTLEMAN. Mi generación fue la que inició las autopsias en los casos de SIDA.
- 8) La variante hialino vascular, se presentó clínicamente como tumor y los diagnósticos clínicos fueron variados: 3 lipoma, 2 metástasis ganglionares (una de ellas se consideró asociada a Ca de tiroides). 2 tumores de glándulas salivales. 1 linfoma. 1 higroma quístico, 1 quiste mesentérico 1 se diagnosticó como tumor, sin especificar.
- 9) La variante de células plasmáticas establece diagnóstico histopatológico diferencial con linfomas, sobre todo la variante folicular. Por lo que la inmunohistoquímica es de gran ayuda, determinando si la proliferación es monoclonal o policlonal, con anticuerpos marcadores de linfocitos B y T y cadenas ligeras de inmunoglobulinas Kappa y Lambda.
- 10) El conocimiento de esta enfermedad y de sus características clínicas e histopatológicas, permite un diagnóstico certero y veraz, finalidad de la medicina.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez V.
Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma.
Cancer 9: 822, 1956.
- 2) Cohen H. Tumor like proliferations of lymphoid tissue: Occurrence in deltoid muscle and mediastinum. J.Mt. Sinaí. Hosp. 24: 750, 1957.
- 3) Inada K, Hamazaki M. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. A case report. Ann. Surg. 147: 409, 1958.
- 4) Mason C.V. Giant intrathoracic lymph nodes. J. Thoracic. Surg. 37: 251, 1959.
- 5) Kats I. Dziadiw R. Localized mediastinal lymph node hyperplasia: report of a case with roentgen findings simulating posterior mediastinal neurofibroma.
Am. J. Roentgenol. 84: 206, 1960.
- 6) Chipman C. Doland F. Localized lymph node hyperplasia in the mediastinum: case reports. Canad. M.A.J. 84:900, 1961.
- 7) Harrison E.G. Bernatz P.E. Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Arch Pathol; 75: 284-92, 1963.
- 8) Veneziale C, Sheridan L, Spencer P. Angiofollicular lymph node hyperplasia of the mediastinum. J. Thoracic and Cardiovas. Surg. Vol. 47 No. 1, pag 111-120 Jan 1964.
- 9) Lee S, Rosner F, Rivero I, Feldman F, Hurwitz A.
Refractory anemia with abnormal metabolism, its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph nodes. New Engl Jour of Medicine 272, 761-766, 1965.
- 10) Fitzpatrick P.J, Brown T.C. Angiofollicular lymph node hyperplasia.
Can Med Assoc J. 99:1259-1262, 1968.
- 11) Krasznai C. Juhasz I. Angiomatous lymphoid tissue hyperplasia.
J. Pathol. 97:148-151, 1969.
- 12) Neerhout R.C. Larson. W. Mansour P.
Mesenteric lymphoid hamartoma associated with chronic hypoferrremia, anemia.
Growth failure and hyperglobulinemia.
N. Engl. J. Med. 280: 922-925, 1969.
- 13) MacKay John. Axillary angiofollicular lymph node hyperplasia.
Canad. Med. Ass. J. Mar. 1 Vol. 100, pags 434-436, 1969.
- 14) Lattes R. Pachlet M. Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature.
Cancer 15: 197, 1962.

- 15) Harrison E.G. Bernartz P. Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia, resembling thymoma. *A.M.A. arch path.* 75: 284-292, 1963.
- 16) Kenneth S, Tung. M, Cormack L. Angiomatous lymphoid hamartoma report of five cases with a review of the literature. *Cancer.* Vol. 20. Pag. 525-536, Apr, 1967.
- 17) Labardini J.R. Wiebe S. Reyes Edgardo.
Enfermedad de Castleman generalizada. Informe de 2 casos.
La Rev. Invest. clin. (Mex) 40: 277-280. 1988.
- 18) Stanley I. Rosner F. Rivero I. Feldman F. Hurwitz A.
Refractory anemia with abnormal iron metabolism. Its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph nodes.
The New Engl. J. Medicine Vol. 272. No 15. Pag 761-766, Apr 15, 1965.
- 19) Cates G, Clayton L, Robinson N.
Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia.
Canad. Med. Ass. J. Dec 16. Vol. 97, pp 1538-1541, 1967.
- 20) Keller A. Hochholzer L. Castleman B.
Hyaline vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* Vol. 29 Pag 670-681. March, 1972.
- 21) Bugert E, Gilchrist G., Fairbanks V, et al.
Intraabdominal angiofollicular lymph node hyperplasia (plasma cell variant) with an antierythropoietic factor. *Mayo Clin. Proc.* 50:542-546, 1975.
- 22) Mallory A. Spink W. Angiomatous lymphoid hamartoma in the retroperitoneum.
Ann Inter Med. 69:305-308, 1968.
- 23) Nordstrom D, Tewfik H, Latourette H. Plasma cell giant lymph node hyperplasia responding to radiation therapy. *Ann J Roentgenol.* 130: 169-171. Jan, 1978.
- 24) Walter J, Rottenberg R, Cannon W, Sheridan L, et al.
Giant mediastinal Lymph node hyperplasia. Castleman's disease. Angiographic and clinical features. *Ann J. Roentgenol* 130: 447-450. March, 1978.
- 25) Geary C, Fox H. Giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and refractory anemia. *Journal of clinical Pathology.* 31, 756-760. 1978.
- 26) Gaba A, Stein R, Sweet D, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *A.J. C. P.* January, 86-90, 1978.
- 27) Olscamp G, Weisberod G, Sanders D. Castleman disease unusual manifestations of an unusual disorder. *Radiology* 135:43-48, april, 1980.

- 28) Flendrig J. Benign giant lymphoma: Clinopathologic correlation study. In Clark and Cumley R.S. The year book of cancer. Chicago Year book medical publishers. 296, 1970.
- 29) Frizzera G, Moran E, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy diagnosis and clinical course. Am. J. Med. 59:803. 1975.
- 30) Marti S, Pahissa A, Guardia J, Moragas A. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Cancer, march.1. Vol 51, 808-810, 1983.
- 31) Frizzera G, Banks P, Massarelli G. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. The American Journal of surgical pathology. Vol. 7 No 3. Pag 211-231, april, 1983.
- 32) Rosen L, Robinson M, Arkadi M. Familial multicentric angiofollicular lymphoid hyperplasia. Southern Medical Journal. Vol. 76 No 9. Pags 1183-1184, sept. 1983.
- 33) Harris N. Hypervascular follicular hyperplasia and Kaposi's sarcoma in patients at risk for AIDS. New Engl J. Med. Feb 16. Vol. 310 No 7. 462-463, 1984.
- 34) Weisemburger D. Membranous nephropathy. Its association with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. Arch Pathol Lab Med 103:591-594, 1979.
- 35) Ulbright T, Santa Cruz D. Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic lymphoid and thymic neoplasia. Cancer 47: 963-973, 1981.
- 36) Martin J, Bell B, Ruether B. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease of hyaline vascular type). Am J Clin Pathol. 84:439-446, 1985.
- 37) Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. Cancer 56:2446-2451, 1985.
- 38) Van Den J, Wolf-Peeters C, Tricot G. Distribution of lymphocyte subsets in a case of angiofollicular lymph node hyperplasia. Am. J. Clin. Pathol. 82:491-495, 1984.
- 39) Tanda F, Massarelli G, Costanzi G. Multicentric giant lymph node hyperplasia. An immunohistochemical study. Hum Pathol. 14:1053-1058, 1983.
- 40) Harris N.L, Bhan A.K. Plasmacytoid T cells in Castleman's disease. Immunohistologic phenotype. Am J Surg Pathol. 11:109-113, 1987.
- 41) Fernández R, Mouradian J, Metroka C. The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men. New Engl J. Med. Vol 309, No 3. 185-186, Jul 21, 1983.

- 42) Radaszkiewicz T, Hansmann L, Lennert K. Monoclonality and polyclonality of plasma cells Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 14, 11-24, 1989.
- 43) Hunt S, Anderson W. Giant lymph node hyperplasia of the hyaline vascular type with plasmacytoid T cells and presentation in infancy. *A.J.C.P.* Vol.91 No.3, 344-347, March 1989.
- 44) Frizzera Glauco. Castelman's disease: More questions than answers. *Human Pathol.* Vol. 16 No 3. 202-205. March, 1985.
- 45) Hanson C, Frizzera G, Patton D. Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systemic Castelman's disease. *Am. J. Pathol.* Vol 131. No 1. Pag 84-91, april, 1988.
- 46) Libson E, Fields S, Strauss S. Widespread Castleman disease. CT and US findings. *Radiology.* 166: 753-755, 1988.
- 47) Monpoint S, Petibone E, Feneyrou B. Penphigus associates with Castelman's pseudolymphoma. *Dermatologica* 178: 54-57, 1989.
- 48) Varsano S, Manor Y, Steiner Z. Kaposi's sarcoma and angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 54:1582-1585, 1984.
- 49) Bardwick P, Zvaifler J, Newman G. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. *Medicine* Vol. 59 No 4. Pags 311-322, 1980.
- 50) West K.P. Editorial: Castleman's disease: The plot Thickens. *Journal of pathology.* Vol. 157: 191-192, 1989.
- 51) Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al..... Giant lympho node hiperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 63:260- 265, 1989.
- 52) Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHB vIL-6, in HIV-seronegative Cstleman's disease. *Am J Pathol*; 151:1517-22, 1997.
- 53) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*; 86:1276-1260, 1995.