

## Enfermedad de Castleman de localización torácica *Intrathoracic Castleman's disease*

Claudio Ruiz, Emiliano Gloazzo, Alejandro Giacoia, Walter Otero

Del Sector de Cirugía Torácica, Servicio de Cirugía General, Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina

E-mail:  
Claudio Ruiz:  
caruiz@intramed.net

### RESUMEN

**Antecedentes:** la enfermedad de Castleman es conocida como hiperplasia linfática angiofolicular y se caracteriza por crecimiento masivo del tejido linfático. Histológicamente hay tres categorías: hialino-vascular, tipo células plasmáticas y mixto. Se describen dos variantes clínicas: monocéntrica (localizada) y multicéntrica.

**Objetivo:** presentar nuestra experiencia en el manejo de esta enfermedad haciendo énfasis en su compromiso mediastinal y pulmonar.

**Material y métodos:** revisión de historias clínicas e informes patológicos.

**Resultados:** se identificaron 5 pacientes, 1 mujer y 4 hombres, con edad promedio de 58,5 años. Tres pacientes presentaron la forma localizada y dos la multicéntrica. Los síntomas fueron: dolor torácico en dos casos, astenia en 1 caso y síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía y pico monoclonal) en 2 casos. Se realizó toracotomía y resección en 2 casos, lobectomía superior derecha en bloque con la lesión mediastinal en 1 caso, biopsia de masa apical en 1 caso y biopsia ganglionar por mediastinoscopia en 1 caso. Se realizó reoperación por sangrado en 1 caso. Tres pacientes presentaron la forma hialino-vascular y 2 la variante de células plasmáticas. Un paciente resecado se perdió de seguimiento. Los pacientes con síndrome POEMS fallecieron, uno al 8° día por neumonía intrahospitalaria y otro al 6° mes por sepsis. Los enfermos resecados restantes cursan buena evolución.

**Conclusiones:** se recomienda la resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Castleman variedad localizada, la cual es curativa. Los pacientes con la variedad multicéntrica no se benefician con esta terapéutica, pero son pasibles de quimioterapia o radioterapia o combinación de ambas.

■ **Palabras clave:** hiperplasia linfática angiofolicular, Castleman.

### ABSTRACT

**Background:** Castleman's disease, known as angio follicular lymph node hyperplasia, is characterized by the massive growth of lymphoid tissue. Histologically there are three categories: hyaline-vascular, plasm cell type and mixed type. Two clinical variants have been described: monocentric (localized) and multicentric.

**Objective:** to describe our experience in the treatment of this disease, focusing on its mediastinal and pulmonary affection.

**Method:** review of clinical records and pathological reports.

**Results:** 5 patients (1 female and 4 male), within an age -range of 58, 5 years were screened.

Three patients were affected by the localized type and two by the multicentric type. The symptoms were: thoracic pain in two of the cases, asthenia in one and POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy and monoclonal changes) in 2 cases. We performed thoracotomy and resection in two cases, upper right side lobectomy in block with the mediastinal lesion in 1 case, apical mass biopsy in 1 case and lymph node biopsy by mediastinoscopy in one case.

We performed reoperation by bleeding in one case. Three patients presented the hyaline vascular type and two, the plasma-cell type. We lost track of a resectioned patient. Those patients with POEMS syndrome died, one of them of intra-hospital pneumonia on the eighth day, and another of sepsis on the sixth month. The remaining resectioned patients are evolving well.

**Conclusions:** on patients presenting localized type Castleman's disease, we recommend surgical resection, which is a curative therapy. Patients presenting the monocentric type do not benefit from this therapy and are passible of chemotherapy and /or radiotherapy.

■ **Keywords:** angiofollicular lymphoid hyperplasia, Castleman.

Recibido el  
02 de marzo de 2016  
Aceptado el  
15 de junio de 2016

## Introducción

La enfermedad de Castleman o hiperplasia angiofolicular es una entidad muy poco frecuente que está relacionada con los trastornos linfoproliferativos. Fue informada en escasas publicaciones utilizando varios sinónimos, tales como hiperplasia nodular gigante, hamartoma nodular linfoide, linforreticuloma folicular, hamartoma linfoide angiomatoso e hiperplasia nodular linfoide mediastinal angiofolicular. Fue descrita por primera vez por Castleman y cols. en 1956, después de analizar 13 casos de tumores mediastínicos benignos interpretados como hiperplasia de ganglios linfáticos con apariencia de timomas<sup>1</sup>. Dichas tumoraciones se presentan en adultos jóvenes, predominantemente en mujeres, y están constituidas por hiperplasias linfoides caracterizadas por un centro germinal y una notable proliferación de capilares. Su causa es desconocida, pero se cree que respondería a una estimulación antigénica crónica de presunta etiología viral. Histológicamente ha sido dividida en tres variantes: hialino-vascular, tipo células plasmáticas y mixta. El 70% es de localización mediastinal y clínicamente se describen dos tipos: uno, localizado, asintomático y de buen pronóstico, y otro multicéntrico relacionado con la variante histológica de células plasmáticas.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta rara enfermedad haciendo referencia a su localización torácica y el papel determinante de la resección quirúrgica en el tratamiento y pronóstico de la variante localizada.

## Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional. Se revisaron las historias clínicas entre abril de 1987 y enero de 2014 y aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Castleman constituyen el presente estudio. Se analizaron las características demográficas, el cuadro clínico, métodos diagnósticos utilizados, tiempo de internación preoperatoria, tipo de resolución quirúrgica, diagnósticos anatomopatológicos, estadía hospitalaria, morbilidad-mortalidad y evolución.

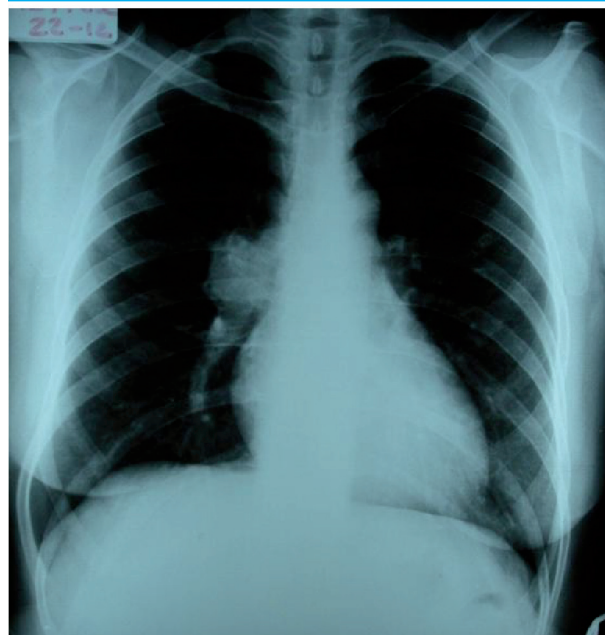
## Resultados

Se identificaron 5 pacientes con enfermedad de Castleman, 4 pacientes de sexo masculino y 1 femenino, con edad promedio de 58,5 años. Tres pacientes (60%) presentaron la forma localizada y dos la multicéntrica. Los síntomas fueron: dolor torácico en 2 casos, astenia en 1 caso, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía y pico monoclonal) en 2 casos. Los estudios realizados para la evaluación

preoperatoria fueron: radiografía (Rx) de tórax frente y perfil, tomografía computarizada (TC) con contraste endovenoso (ev), fibrobroncoscopia, examen funcional respiratorio y estado ácido-base en todos los casos; resonancia magnética (RM) con gadolinio en 1 caso, y, por otras patologías agregadas, ecocardiograma y electrocardiograma en 1 caso cada uno. Cuando presentaron síndrome POEMS se estudió por proteinograma electroforético la presencia del pico monoclonal de inmunoglobulina A con cadenas livianas lambda, que fue positivo en los 2 casos. La forma de presentación clínica fue masa tumoral en el vértice pulmonar derecho en un caso y tumores mediastinales en los cuatro restantes. El diagnóstico diferencial con estos últimos pacientes se planteó con aquellos tumores de localización mediastinal, especialmente timomas y procesos linfoproliferativos. El diagnóstico histológico se efectuó en todos los casos por biopsia quirúrgica de la lesión, ya que la punción con aguja fina se utilizó solo en 1 caso sin poder obtener diagnóstico definitivo.

Todos los pacientes de la serie (n: 5) fueron operados. En los tres pacientes con enfermedad localizada, la cirugía se realizó a través de abordaje por toracotomía y resección total del tumor mediastinal con intención curativa. En 1 solo caso fue necesario realizar una resección mayor que consistió en lobectomía superior derecha en bloque con la masa tumoral mediastinal, ya que esta se hallaba en íntimo contacto con la rama mediastinal de la arteria pulmonar derecha (Figs. 1-3). En los dos pacientes con enfermedad multicéntrica, los procedimientos quirúrgicos realizados tuvieron finalidad diagnóstica exclusivamente; se efectuaron mediastinoscopia en 1 caso y biopsia quirúrgica de masa del vértice superior derecho en otro.

FIGURA 1



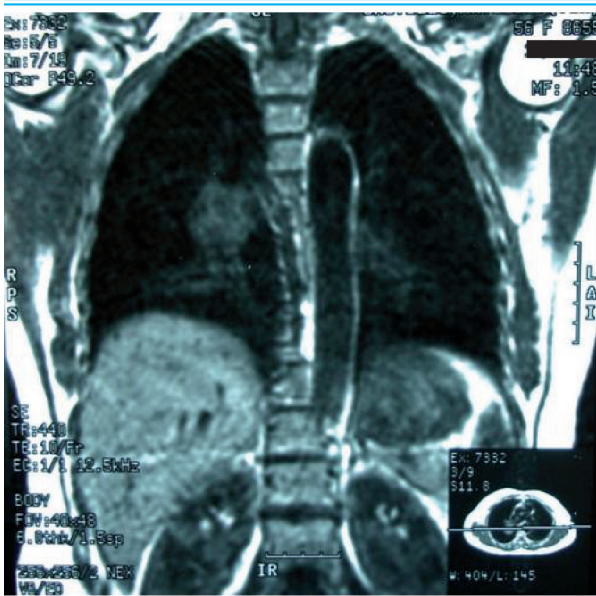
Rx preoperatoria

FIGURA 2



TC preoperatoria

FIGURA 3



RM preoperatoria

Las formas histológicas fueron: hialino-vascular, 3 pacientes (60%), y variedad de células plasmáticas, los 2 restantes (40%). En relación con la morbilidad presentada en el posoperatorio inmediato, un paciente toracotomizado por tumor localizado fue reoperado por hemotórax con evolución favorable; otro paciente del mismo grupo que el enfermo anteriormente descrito presentó atelectasia, que resolvió con asistencia quínésica respiratoria, y otro paciente con enfermedad multicéntrica presentó síndrome febril prolongado con cultivos negativos, que resolvió favorablemente. Con respecto al control posoperatorio alejado, los 2 pacientes que presentaron síndrome POEMS y enfermedad multicéntrica fallecieron: uno a los 10 días del poso-

operatorio por neumopatía intrahospitalaria y el otro a los 6 meses por sepsis. Los 3 pacientes resecaados que presentaron la variante localizada tuvieron la siguiente evolución alejada: un enfermo de este último grupo se perdió de control; el paciente que fue sometido a lobectomía en bloque con el tumor mediastinal se encuentra libre de enfermedad y con buena evolución hasta la actualidad y es periódicamente controlado; el otro, sometido a toracotomía y resección de masa mediastinal, está libre de enfermedad con buena evolución alejada. En la Tabla 1 se exponen los datos de los cinco pacientes tratados, en lo que respecta a edad, sexo, histología, variante localizada o multicéntrica, cirugía efectuada y evolución.

### Discusión

La hiperplasia gigante de ganglios linfáticos es una entidad poco frecuente, que en la mayoría de los casos se presenta como tumoración intratorácica. La etiología es desconocida pero se han informado evidencias de alteraciones en la inmunorregulación<sup>2,3,6</sup>. Se pudo demostrar un desequilibrio en la relación OKT4/OKT8 por estudios de marcadores de superficie en ganglios linfáticos de enfermedad de Castleman tipo células plasmáticas, variante multicéntrica. Ese desequilibrio desencadenó la ausencia de la población T supresora, permitiendo el escape de células T auxiliares y promoviendo de esta manera la proliferación desenfrenada de células plasmáticas<sup>5</sup>. En referencia al componente autoinmunitario, varios autoanticuerpos fueron detectados en casos aislados de esta enfermedad. Sin embargo, dicha presencia no pudo justificar al Castleman como entidad autoinmunitaria<sup>2,4,6</sup>.

También se postula, como mecanismo etiológico, la estimulación antigénica crónica de etiología viral o bacteriana, involucrando en algunos casos de la variedad células plasmáticas el virus Epstein-Barr, toxoplasma y Mycobacterium tuberculosis. En los casos con manifestación sistémica se observó la sobreproducción de la interleucina 6 (IL-6) como agente causante de los síntomas sistémicos<sup>6</sup>.

Como se observa en nuestros pacientes, la variante multicéntrica se acompaña más frecuentemente de síntomas generales: síndrome de impregnación, fiebre, fatiga, sudoración, esplenomegalia y neuropatía periférica.

Para el diagnóstico histológico se requiere la resección completa del ganglio afectado, lo que fue efectuado en todos nuestros pacientes. La punción con aguja fina no es útil para el diagnóstico, ya que brinda exclusivamente información citológica<sup>4,6</sup>.

La resección quirúrgica completa de la variante nodular o localizada es generalmente curativa y, según diversos informes, la sobrevida a 5 años es del 100%, como ocurrió en los tres casos de nuestra serie. Algunos autores refieren que, debido a la importante red capilar

TABLA 1

	Edad	Sexo	Clínica	Diagnóstico	Tipo	Histología	Seguimiento
1	56	M	Dolor torácico	TPL resección (LSD)	Localizado	Hialino vascular	B/ev
2	56	F	Dolor torácico	TPL resección	Localizado	Hialino vascular	B/ev
3	72	M	Dolor	TPL resección	Localizado	Células plasmáticas	Perdido
4	45	M	POEMS	Mediastinoscopia	Multicéntrico	Hialino vascular	Óbito 6 <sup>o</sup> mes sepsis
5	56	M	POEMS	Biopsia quirúrgica	Multicéntrico	Células plasmáticas	Óbito 10 días neumonía

M, masculino; F, femenino; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía y pico monoclonal; TPL, toracotomía posterolateral; LSD, lobectomía superior derecha; B/ev, buena evolución.

que rodea al folículo, la masa ganglionar se torna extremadamente vascularizada y con un riesgo elevado de sangrado relacionado con el acto quirúrgico. Es por ello que recomiendan la angiografía y embolización selectiva para minimizar los riesgos de hemorragia<sup>6</sup>, pero no fue necesario aplicarlo en nuestros pacientes. En la variedad multicéntrica, la cirugía interviene solamente en la etapa diagnóstica, ya que se demostró que ni la esplenectomía ni la resección completa de las masas ganglionares brindan beneficio alguno a estos pacientes. El tratamiento para tales casos es la quimioterapia o la radioterapia y la sobrevida significativamente menor que se mide en término de meses con un media de aproximadamente 26 meses. El tratamiento radioterápico fue utilizado por varios autores en dosis de 2700 a 4500 cGY, pero los resultados fueron disímiles: desde remisión total hasta ausencia de respuesta.

La quimioterapia también fue utilizada por algunos autores, pero todos los trabajos incluyen un bajo número de pacientes, diferentes esquemas terapéuticos y baja sobrevida<sup>2,4,6</sup>. Idéntica respuesta se evidenció con la corticoideoterapia. Nuestra experiencia en el manejo terapéutico de los pacientes con enfermedad multicéntrica se limitó al uso de corticoides en dosis inmunosupresoras, con pobres resultados, ya que se

pudo obtener sobrevida máxima de seis meses en un paciente.

Como se comprobó la generación de cantidades exageradas de interleucina 6 en los centros germinales de los nódulos linfáticos hiperplásicos en la variedad de células plasmáticas, algunos autores recomiendan el tratamiento con anticuerpos antirreceptores de interleucina 6, pero se requiere mayor número de pacientes para evaluar su eficacia<sup>1,5</sup>.

En resumen, la enfermedad de Castleman plantea problemas diagnósticos y terapéuticos. La resección quirúrgica completa en la variante nodular o localizada es la mejor opción terapéutica con altas tasas de curación, independientemente de la variedad histológica presente. La radioterapia puede ser utilizada en pacientes que no son aptos para el tratamiento quirúrgico, en aquellos con lesiones irreseccables o como complemento de la quimioterapia. La resección quirúrgica no debe ser considerada para la variedad multicéntrica. La quimioterapia puede ser una opción de tratamiento para estos casos pero con resultado variable. Cuando se asocia neuropatía a la variedad multicéntrica, la sobrevida es pobre. Varios autores informaron la aparición de neoplasias, especialmente linfomas y sarcomas de Kaposi, ya sea en la variante unicéntrica o multicéntrica<sup>2,4,6</sup>.

#### Referencias bibliográficas

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphonodehiperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956; 9 (4): 822-30.
2. Browne W, Lewis J, Filippa D, Niesviyky R, Brooks A, Burt M, Brennan M. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease. *Cancer*. 1999; 85:706-17.
3. Cazorla J, Gorgolas Hernández M, Fernández Guillerme, et al. Rev. Multicentric Castleman disease in Aids: its relationship with HHV-8 herpes virus associated to Kaposi's sarcoma. *Clin Esp*. 2005; 205(12): 607-9.
4. Tomadoni A, Vennera M, Bonfanti M, Cubito A. Enfermedad de Castleman. A propósito de un caso. *A Arch Bronconeumol*. 1989; 25:158-60.
5. Sánchez de Toledo Sancho J, Fabrega Sabate J, Marhuendalratorza C, Lucaya Layret X, Toran Fuentes Ny cols. Enfermedad de Castleman. *An Pediatr (Bar)*. 2005; 63:68-71.
6. Seirofi P, Fergusson E, Edwards F. Thoracoscopic resection of Castleman disease. *Chest*. 2003; 123:280-2.
7. Blankenship M, Rowlett J, Jeffrey Timby Lt, Roth R, R Jones. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) Presenting with chylous pleural effusions. *Chest*. 1997; 112:1132-23.