

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA REPORTE DEL PRIMER CASO VENEZOLANO

DIMAS E HERNÁNDEZ, MARIO COMEGNA, JOSÉ L LÓPEZ, MARIE L GARCÍA

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA, HOSPITAL VARGAS, CARACAS, VENEZUELA; BANCO MUNICIPAL DE SANGRE, CARACAS, VENEZUELA; LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS, LOS ROSALES, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

La enfermedad de Castleman multicéntrica es una entidad clínica muy poco frecuente en los pacientes con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana; sin embargo, viene en ascenso en los últimos años. Se describe el primer caso de enfermedad de Castleman multicéntrica asociado con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente venezolano. Se comparó el diagnóstico, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la evolución con los casos reportados en la literatura internacional. Se concluye que la enfermedad de Castleman multicéntrica coincidió con el descenso del conteo de los linfocitos T-CD4 positivo y el ascenso de la carga viral; además, se puede tratar con rituximab asociado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona con excelente respuesta y ausencia de toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman multicéntrica, VIH, clínica, tratamiento, R-CHOP

SUMMARY

The multicentric Castleman's disease is a clinical entity with a very low frequency in patients with the human immunodeficiency virus infection; although, it has increased in the last years. We describe a Venezuelan patient with multicentric Castleman's disease associated with the human immunodeficiency virus infection first case in our country. The diagnosis, the clinical manifestations, the treatment and the evolution were compared with other cases patients published in the international literature. It can be concluded that the multicentric Castleman's disease was associated with a low T-CD4 positive lymphocyte count and with a high viral load; besides, it can be treated with the rituximab in combination with the cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and the prednisone, obtaining an excellent response with the absence of toxicity.

KEY WORDS: Mulcentric Castleman's disease, HIV, clinic, treatment, R-CHOP.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman, también conocida como hiperplasia linfoide angiofolicular, es una enfermedad linfoproliferativa cuya prevalencia ha venido en ascenso en los pacientes con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y ha sido asociada con el virus herpes humano-8 (VHH-8) y el sarcoma de Kaposi ⁽¹⁾.

Recibido: 22/07/2015 Revisado: 15/10/2015

Aceptado para publicación: 13/11/2015

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández, Servicio de Infectología, Hospital Vargas, San José, Caracas 1010-A, Venezuela. E-mail: dimas78@hotmail.com

La enfermedad de Castleman comprende dos entidades: la forma localizada (enfermedad de Castleman unicéntrica) y la forma diseminada (enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)). La ECM en pacientes VIH negativo, se presenta alrededor de la sexta década de la vida, compromete los ganglios linfáticos y otros órganos comportándose de una manera muy agresiva ^(1,2).

La histología de la enfermedad de Castleman se divide en dos subgrupos: la variante hialino vascular la cual se encuentra en el 90 % de la enfermedad de Castleman unicéntrica, y la variante de células plasmáticas en el 10 %. En la ECM la frecuencia es totalmente opuesta, encontrándose la variante de células plasmática en el 80 % - 90 % de los casos de ECM y solo un 10 %-20 % representan la variante hialino vascular, formas mixtas se pueden observar en muy pocos casos ⁽²⁾.

La patogénesis de la ECM no está clara, la infección de inmunoblastos por el VHH-8 y la producción de la interleuquina-6 viral juegan un rol importante en la patogénesis de la enfermedad ⁽³⁾.

Actualmente, los estudios epidemiológicos no han demostrado una correlación entre los niveles de los linfocitos T-CD4 positivo, la carga viral y la terapia antirretroviral (TARV), y el incremento en la frecuencia de los casos de ECM en los pacientes con la infección por el VIH ⁽⁴⁾. La ECM se caracteriza por manifestaciones clínicas que aparecen y luego remiten; por eso es necesario, definir cuáles de ellas son las que confirman el diagnóstico de enfermedad activa. Solamente se ha reportado un estudio francés que describe las características clínicas que definen una ECM activa ⁽⁵⁾.

Este grupo ha considerado, que para establecer el diagnóstico de ECM activa el paciente debe tener fiebre, aumento de la proteína-C reactiva, asociado con otros tres hallazgos clínicos de los doce que han sido descritos: síndrome adenomegálico, esplenomegalia, edema, derrame pleural, ascitis, tos, obstrucción nasal, xerostomía, *rash*, síntomas del sistema nervioso central, ictericia y anemia hemolítica autoinmune. Referente al tratamiento, los datos reportados en la

literatura provienen de pequeñas series y experiencias personales. Se ha utilizado el etopósido y el rituximab como monoterapia, y este último asociado con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP) con buenos resultados ⁽⁶⁾. En el presente trabajo, describimos el primer caso venezolano de ECM proveniente de un centro de referencia nacional de pacientes con la infección por el VIH.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años con diagnóstico de infección por el VIH mediante ensayo de ELISA y *Western-blot* en marzo del año 2005. Para ese momento, el paciente se encontraba asintomático con un examen físico normal, un nivel de linfocitos T-CD4 positivo de 694 células/ μ L y una carga viral de 3126 copias/mL. Desde esa fecha y hasta julio del año 2012 se mantuvo en excelentes condiciones con un promedio de linfocitos T-CD4 positivo de 488 células / μ L (rango, 354- 694) y una carga viral promedio de 1843 copias/mL (rango, 559-3 126), en ningún momento recibió la TARV.

En agosto del año 2012 consultó por presentar fiebre continua de un mes de evolución, y al examen físico se evidenció la presencia de adenomegalias cervicales y hepatoesplenomegalia, la IgM fue negativa para citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, pero la IgG fue positiva para ambos virus. El paciente no acudió de nuevo a consulta hasta junio del año 2013 presentando en esta oportunidad fiebre ondulante, pérdida de 6 kg de peso en el transcurso del año, sudoración nocturna y persistencia del síndrome adenomegálico y hepatoesplénico.

Las tomografías realizadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis, mostraron múltiples adenomegalias cervicales, axilares, mediastinales y retroperitoneales; así como, hepatoesplenomegalia. El conteo de linfocitos T-CD4 positivo fue de 133 células/ μ L y la carga viral de 5393 copias/mL, inmediatamente comenzó tratamiento con la TARV Kivexa[®] (Abacavir/3TC) y Efavirenz. Se realizó una primera biopsia ganglionar axilar derecha en el mes de agosto

del año 2013 la cual reportó hiperplasia linfoide reactiva inespecífica, sin evidencia de hongos ni bacilos ácido-alcohol resistente. Ese mismo mes se realizó una nueva biopsia ganglionar de la región cervical y los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina mostraron un ganglio linfático con su arquitectura parcialmente alterada por marcada proliferación de vasos con endotelio prominente. Se observaron folículos linfoides con manto engrosado de distribución concéntrica alrededor de los centros germinales con marcada transformación regresiva donde se identificaron muy escasas células linfoides. La zona interfolicular presentó abundantes plasmocitos y linfocitos pequeños típicos y algunos linfocitos activados con núcleo grande y nucléolo prominente.

Se realizó también la técnica de inmunohistoquímica con el uso de anticuerpos que detectaron antígenos de superficie en linfocitos y plasmocitos. Los resultados fueron los siguientes: CD20: positivo en los linfocitos B en la zona del manto folicular; CD79a: positivo en los linfocitos B y plasmocitos; BCL2: positivo en la zona del manto folicular; *kappa* y *lambda*: sin evidencia de restricción. Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos permitieron establecer el diagnóstico de enfermedad de Castleman variedad hialino vascular.

El patrón vascular evidente (Figura 1) y la presencia de folículos con centros germinales que carecen de células linfoides (Figura 2); así como, el patrón “aros de cebolla” del manto (Figura 3) son característicos de esta enfermedad. Inicialmente se mantuvo el paciente con la TARV y disminuyó la frecuencia de la fiebre y se redujo el síndrome adenomegálico y hepatoesplénico. Cuatro meses después, reapareció la fiebre y la sudoración nocturna con la misma intensidad que inicialmente, una pérdida de peso de 7 kg de peso en 6 semanas; así como, las adenomegalias y el síndrome hepatoesplénico.

Para ese momento el paciente tenía una Hb de 9,8 g/dL, 2 900 leucocitos/ μ L y 93 000 plaquetas μ L, la LDH duplicó su valor normal y hubo un incremento significativo de los niveles de la β 2-microglobulina,

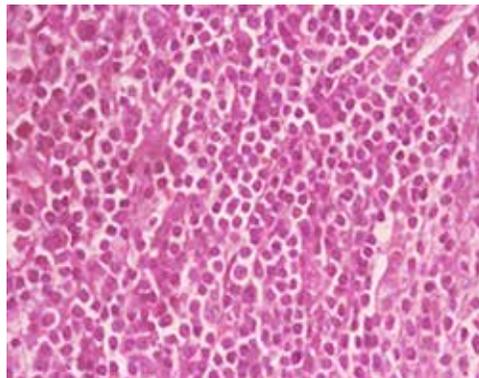


Figura 1. Enfermedad de Castleman. Ganglio linfático. Proliferación de vasos con endotelio prominente.

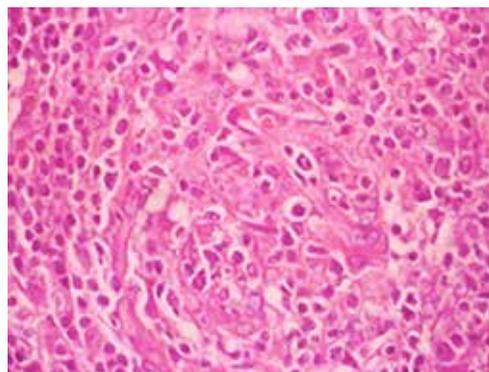


Figura 2. Enfermedad de Castleman. Ganglio linfático. Folículos con centros germinales que carecen de células linfoides.

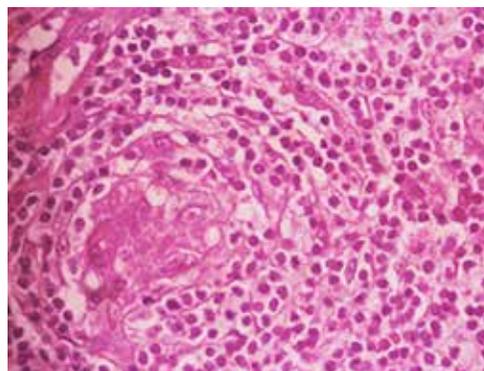


Figura 3. Enfermedad de Castleman. Ganglio linfático. “Aros de Cebolla” en la zona del manto.

la médula ósea mostró una pan-hiperplasia reactiva sin evidencia de células ajenas a la médula ósea, ni patógenos oportunistas; además, el mielocultivo fue negativo.

El paciente fue tratado con quimioterapia, 6 ciclos con R-CHOP, no hubo retraso entre los ciclos, ni toxicidad hematológica o complicaciones infecciosas. Al tercer día del primer ciclo, desapareció la fiebre y la sudoración nocturna, y al décimo día desaparecieron las adenomegalias y el síndrome hepatoesplénico; así como, la pancitopenia. En junio del año 2014 las tomografías de cuello, tórax, abdomen y pelvis fueron reportadas sin ninguna alteración y se normalizaron los niveles de LDH y de β 2-microglobulina. Posterior a esta fecha, y siendo su último control a los 14 meses de finalizar su tratamiento con quimioterapia, el paciente se encuentra asintomático, con un examen físico normal, un nivel de linfocitos T-CD4 positivo en 539 células/ μ L y una carga viral indetectable.

DISCUSIÓN

La ECM es una entidad clínica muy poco frecuente en los pacientes con la infección por el VIH, a pesar de un incremento reciente en su frecuencia. Estudio realizado en Inglaterra, proveniente de un centro de referencia de pacientes con la infección por el VIH, entre el año 1986 y el año 2011, reportaron 61 casos de ECM proveniente de un universo de pacientes con la infección por el VIH de 11 112, lo cual representa un 0,5 % de frecuencia⁽⁴⁾. Otra casuística, proveniente también de Inglaterra, reportó una frecuencia de ECM asociado a la infección por el VIH de 0,04 %⁽⁷⁾.

En Venezuela, el Hospital Vargas es un centro de referencia nacional para pacientes con la infección por el VIH y tiene un registro de 3 744 pacientes desde el año 2005 hasta el año 2015, por tanto este paciente representa solo el 0,03 % del total, con lo cual se ubica en límite inferior de la frecuencia a nivel mundial. Referente a la edad, el paciente se encuentra dentro del rango reportado previamente (promedio de edad: 40 años, rango 21-67); además, estudio

epidemiológico realizado en Inglaterra, demostró que con el incremento de la edad del paciente con la infección por el VIH, se aumenta el riesgo para desarrollar la ECM⁽⁷⁾. El tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la aparición de la ECM es muy variable. El paciente presentó la ECM 8 años después del diagnóstico de la infección por el VIH, la literatura reporta un promedio de 2,4 años (rango, 0-24)^(4,7).

Actualmente, no existe una correlación entre los niveles de linfocitos T-CD4 positivo y la carga viral con el desarrollo de la ECM⁽⁷⁾; sin embargo, nuestro caso mantuvo unos niveles adecuados de linfocitos T-CD4 positivo (promedio: 488 células/ μ L) antes del diagnóstico de la ECM y una carga viral baja (promedio: 1 843 copias/mL). Para el momento del diagnóstico de la ECM, el nivel de los linfocitos T-CD4 positivo descendió a 133 células/ μ L y la carga viral ascendió a 5 393 copias/mL, lo cual sugiere una mayor depresión de la inmunidad celular para el desarrollo de la enfermedad.

Con respecto al estudio histopatológico e inmunohistoquímico, el paciente tuvo un diagnóstico de enfermedad de Castleman hialino vascular, la cual es la variedad histológica menos frecuente en los pacientes con la infección por el VIH (10 %-20 %)⁽²⁾. No sabemos en la actualidad si existe un comportamiento clínico diferente de acuerdo a la variante histopatológica; sin embargo, llama la atención que la variante clínica unicéntrica de la enfermedad de Castleman, la cual es muy poco agresiva y su morbilidad es muy baja, sea en un 90 % variante hialino vascular.

La ECM se caracteriza por exacerbaciones clínicas y remisiones; por tanto, debemos conocer las diferentes manifestaciones de la enfermedad para establecer el diagnóstico de enfermedad activa. Nuestro paciente tuvo fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (síntomas B), asociado con un síndrome adenomegálico y hepatoesplénico, y como hallazgo de laboratorio una pancitopenia, e incremento de la LDH y la β 2-microglobulina. No cabe duda, que nos encontramos ante la presencia de una enfermedad

activa. Actualmente, no existe un tratamiento estándar para los pacientes con ECM activa. El tratamiento ha variado desde el uso exclusivo de la TARV, la mono-quimioterapia con etopósido, rituximab o el esquema R-CHOP^(4,7).

La respuesta ha sido favorable con las diferentes modalidades de tratamiento; sin embargo, la tendencia actual es el uso del rituximab solo o combinado con CHOP, con lo cual se ha obtenido una supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de un 94 % y de un 90 % a los 5 años⁽⁵⁾. Inicialmente, el paciente remitió parcialmente los síntomas y signos de actividad de la ECM solamente con la TARV durante 4 meses; posteriormente, se reactivó la enfermedad y se trató con R-CHOP, sin ningún efecto adverso y alcanzó una respuesta clínica completa, la cual se ha mantenido a un año de finalizado el tratamiento. Se puede concluir, que la ECM es una entidad muy poco frecuente en los pacientes con la infección por el VIH, pero se encuentra en ascenso en la era de la TARV. Su aparición coincidió con el descenso del nivel de linfocitos T-CD4 positivo y el ascenso de la carga viral; puede tratarse de manera exitosa con R-CHOP, sin ningún efecto tóxico, ni interacción desfavorable con la TARV, con lo cual se permite una recuperación de los linfocitos T-CD4 positivo y la negatividad de la carga viral.

REFERENCIAS

1. Collin L, Fowler A, Tong C, de Ruiter A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2006;17(1):19-25.
2. Waterson A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol*. 2004;43(8):699-704.
3. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*. 1993;20(6):636-647.
4. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2481-2486.
5. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, Mergnin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3350-3356.
6. Oksenhendler E. HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(1):16-21.
7. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, Hatzimichael E, Mandalia S, Nelson M, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol*. 2009;20(4):775-779.
8. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: A systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008;10(1):25-35.
9. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzdi M, Lazzarini L, Concia S. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Infect*. 2000;40(1):90-91.