

Hiperplasia angiofolicular linfoide (enf. de Castleman).

Presentación de tres casos. Revisión conceptual.

J. A. Plaza Martos*
E. Romero Valdivieso**

RESUMEN

Presentamos tres casos de Enfermedad de Castleman (EC), dos de ellos de la forma hialino-vascular y un tercer caso de la forma plasmocelular, asociado a Enf. de Hodgkin. Se hace una revisión histórica del tema, analizando la epidemiología, clínica, metodología diagnóstica histopatológica y pronóstico de las dos formas clínico-patológicas en que se subclasifica la enfermedad. Se revisan las teorías etiopatogénicas, concluyendo que los diferentes patrones morfológicos observados son distintos fenotipos de un mismo proceso reactivo. Se deduce que la forma sistemática (plasmocelular) es una respuesta reactiva inmunológica estereotipada, ante procesos generalmente neoplásicos malignos que amenazan gravemente la vida del paciente.

SUMMARY

We present three cases of Castleman's Disease (CD), two in the hyaline-vascular form and a third case in the plasmocellular form, associated with Hodgkin's Disease. An historical review of the subject is given, analyzing the epidemiology, clinical, histopathological diagnostic methodology and prognosis of the two clinico-pathological forms in which the disease is subclassified. There is a review of the etiopathogenic theories, concluding that the different morphological patterns observed are different phenotypes of a single reactive process. It is deduced that the systemic form (plasmocellular) is a stereotype immunological reactive response to generally neoplastic malignant processes that gravely threaten the life of the patient.

INTRODUCCION

La Enf. de Castleman (EC) fue descrita inicialmente por Symmers, W. St. C. en 1921, quien la denominó "Hemangiolioma primario de nódulos hemáticos", Castleman, B. y cols. en 1954 (1) separaron una serie de 13 pacientes de un grupo que presentaba escasa sintomatología clínica y masas mediastínicas que ase-

mejaban timomas, y que correspondían a nódulos linfoides hiperplásicos, lo que denominó "Hiperplasia linfoide plasmocelular hialinizante" o "Hiperplasia Angiofolicular".

La entidad afecta con ligero predominio a las mujeres, en la 2.º ó 3.º décadas de la vida (2,3), y en las dos terceras partes se manifiesta por el crecimiento silencioso y lento de una gran "masa" en el mediastino medio, que suele ser descubierta en RX bien de forma casual o bien porque su volumen provoca la compresión de estructuras vecinas produciendo síntomas de disnea, tos, o hemoptisis. La forma sistémica

suele producir ligeros síntomas como astenia, fiebre y sudoración, siendo más llamativas las poliadenopatías en cadenas cervicales, axilar o inguinales.

Histológicamente la entidad se ha clasificado en dos tipos (3), la forma hialino-vascular y la forma plasmocelular. La forma hialino-vascular correspondería al 80%-90% de los pacientes, reconociéndose cuatro subtipos de acuerdo a los diferentes patrones morfológicos que presenten sus folículos linfoides (4). La forma plasmocelular corresponde al 10%-20% de los casos (5) dando la sintomatología antes descrita y la alteración de valores bioquímicos que confi-

* Cap. Méd. Alumno de la especialidad de Anatomía-Patológica, H.M.C. "Gómez Ulla".

** Cap. Méd. Diplomado en Anatomía-Patológica. Jefe de Servicio, H.M. de Valencia.

guran cuadros de anemia microcítica e hipocroma (6), hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia (7) y poliadenopatías (8).

Si bien todos los autores están de acuerdo en clasificar la EC dentro de las linfadenopatías benignas, en muchos casos simulando linfomas (9), la etiopatogenia de la misma no está clara. Estudios ultraestructurales han confirmado su semejanza con tejidos de granulación con colagenización avanzada (10) y por lo tanto de conducta biológica benigna, pero por lo mismo no deja de sorprender su frecuente asociación con procesos linfoproliferativos altamente malignos (11, 12).

Presentamos tres casos de EC diagnosticados por el Servicio de Anatomía-Patológica del H.M.C. Gómez Ulla de Madrid en los últimos seis años. Dos de ellos corresponden a la forma hialino-vascular y el tercero a la forma plasmocelular asociado con Enf. de Hodgkin tipo esclerosis nodular.

MATERIAL Y METODO

Los tres casos de EC, cuadro I, corresponden a una mujer y dos hombres comprendidos entre los 20 y los 30 años, no presentando sintomatología clínica ninguno de ellos, acudiendo en los tres casos a consulta por la presencia de adenopatías en diferentes localizaciones. La analítica descubre en todos ellos la existencia de anemia hipocroma e hipergammaglobulinemia.

En los tres casos las piezas quirúrgicas son fijadas en formol, incluidas en parafina y procesadas de forma habitual. En el diagnóstico se emplean tinciones de H-E., Giemsa, PAS, Verde Metilopironina, tricrómico de Masson y Wilder para fibras de reticulina.

Los tres enfermos han evolucionado favorablemente tras la extirpación quirúrgica de las "ma-

CASO N.º	SEXO	EDAD	LOCALIZACION*	SINTOMATOLOGIA	ANALITICA
1	H	30	Axilar.....	NO	Anemia Hipoalbuminemia Hipergammaglob.
2	V	20	Cervical.....	NO	Hipergammaglob.
3	V	20	Supraclavicular..... Mediastínica.....	NO	Anemia Hipergammaglob.

* Localización de la "masa" tumoral.

Cuadro I.—Clínica de los tres casos de Enf. de Castleman.

sas", normalizándose los datos analíticos en el plazo de uno o dos meses, encontrándose actualmente asintomáticos, incluido el caso asociado a Enf. de Hodgkin diagnosticado en septiembre de 1985, al que se le sumó la quimioterapia oportuna.

RESULTADOS

Macroscópicamente en los tres casos las piezas remitidas al Sº de A-P. corresponden a formaciones ovoideas, de entre 1,5 cm. y 13 cm., rodeadas por una fina cápsula y al corte presentan una superficie gris-blanquecina homogénea, cuadro II.

Microscópicamente los casos 1.º y 2.º presentan imágenes histológicas semejantes. Los ganglios linfáticos estudiados conservan parcialmente la arquitectura histológica habitual, no diferenciándose netamente las áreas cortical y medular. Toda su superficie se encuentra ocupada por folículos linfoides hiperplásicos, de pequeño y mediano tamaño (Fig. n.º 1). Los folículos están constituidos externamente por diversas capas concéntricas de linfocitos maduros (en catáfilas), y en su interior se observan blastos linfoides y elementos epitelioides. Todos los folículos se encuentran atravesados por estructuras vasculares que alcanzan hasta el centro ger-

minal y que se caracterizan por presentar paredes hialinizadas y tumefacción de sus células endoteliales (Fig. n.º 2). En las áreas interfoliculares es notable la proliferación de vascular de paredes hialinas y trayectos flexuosos, entre los que se dispone una amplia variedad de elementos citológicos linfocitarios. Con todo ello se hizo el diagnóstico en los dos casos de EC de la forma hialino-vascular.

En el caso n.º 3, el estudio microscópico del ganglio linfático supraclavicular muestra una estructura parcialmente borrada por la presencia de folículos linfoides de pequeño y mediano tamaño que ocupan la cortical y la medular, acompañándose de una intensa proliferación interfolicular de elementos plasmocitarios maduros (Fig. n.º 3), entre los que se intercalan algunos inmunoblastos y eosinófilos. Los folículos linfoides tienen una estructura semejante a los descritos para los casos n.ºs 1 y 2.

El estudio microscópico de la masa mediastínica correspondiente al tercer caso (ver cuadro II), revela la coexistencia de dos procesos: Uno el descrito anteriormente con el diagnóstico de EC de la forma plasmocelular, y otro en íntimo contacto con el anterior correspondiente a una Enf. de Hodgkin tipo esclerosis nodular. De tal suerte que son numerosos los campos en los que se observan

CASO N.º	SEXO	EDAD	LOCALIZACION*	TA-MAÑO	TIPO HISTOLOGICO
1	H	30	Axilar.....	3×4 cm	Hialino-Vascular
2	V	20	Cervical.....	2×1 cm	Hialino-Vascular
3	V	20	Supraclavicular..... Mediastínica.....	3×1 cm 13×10 cm	Plasmocelular Plasmocelular, más Enf. de Hodgkin

Cuadro II.—Datos histopatológicos de los tres casos de Enf. de Castleman.

folículos linfoides de una EC con transformación parcial por la Enf. de Hodgkin (Fig. n.º 4).

DISCUSION

Dada la ausencia de estudios

morfo-funcionales de los casos de EC descritos en la literatura, aún hoy son varias las teorías que lo intentan explicar. Descartada totalmente queda la teoría Hamartomatosa o Disembrionaria (13, 7, 14) ya que en ningún caso se ha podido corroborar la existencia de "masas" congénitas en pacientes que con posterioridad han desarrollado EC. Hoy día tienden a afianzarse las teorías inflamatoria reactiva y la teoría de disregulación inmunológica. La primera de ellas considera a la forma plasmocelular y hialino-vascular como episodios cronológicos ante un agente causal, o bien expresión de la capacidad de respuesta del huesped. Esta teoría se sustenta en estudios ultraestructurales que coinciden en señalar las características de la EC con las de un ganglio linfático reactivo (10, 15).

La teoría de disregulación inmunológica, se basa en la frecuente aparición de esta enfermedad en pacientes con datos directos o indirectos de afectación del sistema inmunitario, como lo son enfermos inmunodeprimidos por trasplantes, con sarcomas de Kaposi (16), presencia de hiper-gammaglobulinemia (7), miastenia gravis (17), así como en estudios fenotípicos de las subpoblaciones linfocitarias de estos enfermos (4). Todo ello fundamentaría una disfunción con exacerbada proliferación de linfocitos B, deplección de los T, con la consiguiente elevación del n.º de células plasmáticas. Por lo tanto los diferentes patrones morfológicos no serían sino expresión de los diferentes grados de afectación del sistema inmunitario.

Pero aun así los patrones morfológicos clásicos (3), tienen un gran valor pronóstico. En todas las series publicadas, incluida la nuestra, la forma hialino-vascular que no presenta sintomatología se asocia con una buena evolución postquirúrgica. Por el contrario la forma plasmocelular, frecuentemente multicéntrica, tiene un mal pronóstico (5, 6, 7, 8) con cortos plazos de supervivencia (18), fundamentalmente por asociarse bien sincrónicamente o con posterioridad a procesos linfoproliferativos de alta malignidad (11, 12, 19). Con respecto a esto hemos de comentar que la asocia-

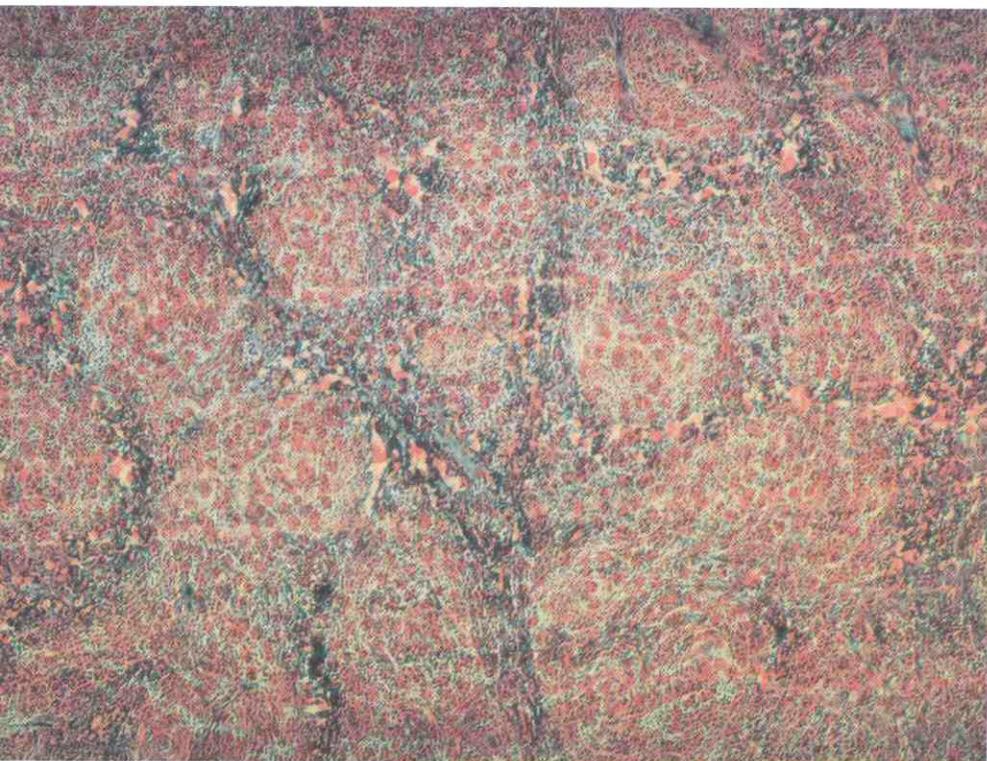


Fig. 1. Numerosos folículos linfoides, que borran la arquitectura habitual ganglionar.

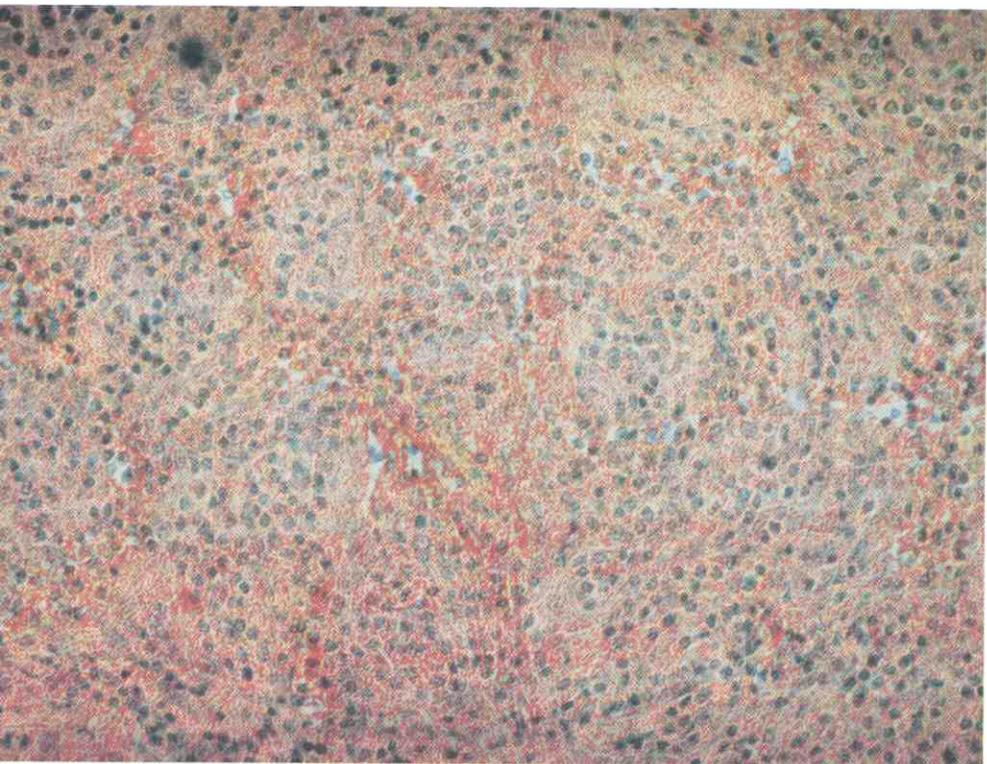


Fig. 2. Foliculo linfoide permeado por un vaso de paredes hialinizadas.

ción con Enf. de Hodgkin por nosotros encontrada tan sólo ha sido citada una vez en la literatura (12).

La explicación de esta asociación con otras neoplasias malignas, fundamentalmente linfocitulares, queda aún fuera de nuestro alcance. Pero nos ha de servir para ponernos alerta y poder realizar de forma precoz el diagnóstico de entidades verdaderamente neoplásicas, que con gran frecuencia llevarán a la muerte del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—CASTLEMAN, B. IVERSON, I. y MENENDEZ, V.P.: "Localized mediastinal lymphonode hyperplasia resembling thymoma". *New Engl. J. Med* 250: 26-30, 1954.
- 2.—LAURENS, A., HITTEBROND, C.H., ANTOINE, H.M., DUVOSQIR, J.L. y CHOMETTE, O.: "La maladie de Castleman: Aspects cliniques, évolutifs, anatomopathologiques et étiopathogéniques. A propos d'une forme clinique atypique". *Ann. Med. Interne* 124: 651-657, 1973.
- 3.—KELLER, A.R., HOCHHOLZER, L. y CASTLEMAN, B.: "Hyaline-Vascular and plasmacell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations". *Cancer* 29: 670-683, 1972.
- 4.—FRIZZERA, G., BANKS, P.M., MASSARELLI, G. y ROSAL, J.: "A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients". *Am. J. Surg. Pathol.* 7: 211-231, 1985.
- 5.—MOREL, F., MORERA, J., y GARCÍA VANDRELL, G.: "Variedad plasmocelular de la enfermedad de Castleman". *Arch. Bronconeumol.* 15: 81-83, 1979.
- 6.—LEE, S.L., ROSNER, F., RIVERO, J., FELDMAN, F. y HURWITZ, A.: "Refractory anemia with abnormal iron metabolism. Its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymphonodes". *New Engl. J. Med.* 272: 761-766, 1965.
- 7.—NEERHOUT, R.C., LARSON, W. y MANSUR, P.: "Mesenteric lymphoid hamartoma associated with chronic hypoferrremia, anemia growth failure and hyperglobulinemia". *New Engl. J. Med.* 280: 922-925, 1969.
- 8.—GABA, A.R., STEIN, R.S., SWEET, D.L. y VARIAKOJIS, D.: "Multicentric giant lymph node hyperplasia". *Am. Soc. Clin. Pathol* 69: 86-90, 1978.
- 9.—ROSAL, J. *Ackerman patología quirúrgica*, ed 6.ª Ed. Med. Panamericana, Bogotá, 1983, pág. 1173.
- 10.—FOGUE CALVO, L., RIVAS MANGA, C. y OLIVA ALDAMIZ, H.: "Enfermedad de Castleman. presentación de un caso con microscopía óptica y ultraestructural". *Morfología normal y patológica* 2: 61-71, 1978.
- 11.—SCHNOSLAGE, D.C., CHAN, W.C., HARGREAVES, H.K., NOLTING, S.F. y BRINES, R.K.: "Plasmocytoma arising in giant lymph node hyperplasia". *Am. J. Clin. Pathol* 78: 541-544, 1982.
- 12.—McALOON, E.J.: "Hodgkin's disease in a patient with Castleman's disease". *New Engl. J. Med* 19: 758, 1985.
- 13.—LATTES, R. y PACTER, M.R.: "Benign lymphoid masses of probable hamartomatous nature". *Cancer* 15: 197-204, 1962.
- 14.—MALLORY, A. y SPINK, W.W.: "Angiomatous lymphoid hamartoma in the retroperitoneum. Presenting with neurologic signs in the legs". *Ann. Int. Med.* 69: 305-308, 1968.
- 15.—FISHER, E.R., SIERACKI, J.C. y GOLDENBERG, D.M.: "Identity and nature of isolated lymphoid tumors (so-called nodal hyperplasia, hamartoma, and angiomatous hamartoma) as revealed by histologic, electromicroscopic, and heterotransplantation studies". *Cancer* 25: 1286-1300, 1970.
- 16.—RYWLIN, A.M., RECHER, L. y HOFFMAN, E.P.: "Lymphoma-like presentation of Kaposi's sarcoma". *Arch. Derm.* 93: 554-561, 1966.
- 17.—EMSON, H.: "Extrathoracic angiofollicular lymphoid hyperplasia with coincidental myasthenia gravis". *Cancer* 31: 241-245, 1973.
- 18.—BARTOLI, E., MASSARELLI, G., GOGGIA, G. y TANDA, F.: "Multicentric giant lymph node hyperplasia. Ahypermune syndrome with a rapidly progressive course". *A. Soc. Clin. Pathol.* 31: 757-760, 1978.
- 19.—PÉREZ PEÑA, F., TEJERO, J., MARTÍN RODILLA, C., PEÑA MAYOR, M.L., SANZ, F., MURIE, M., GONZÁLEZ, N. y SCHULLER, A.: "Enfermedad de Castleman: linfoma difuso histiocítico en la evolución de una hiperplasia linfonodular hialinováscular ¿es una entidad benigna?" *Rev. Clin. Esp.* 158: 83-86, 1980.

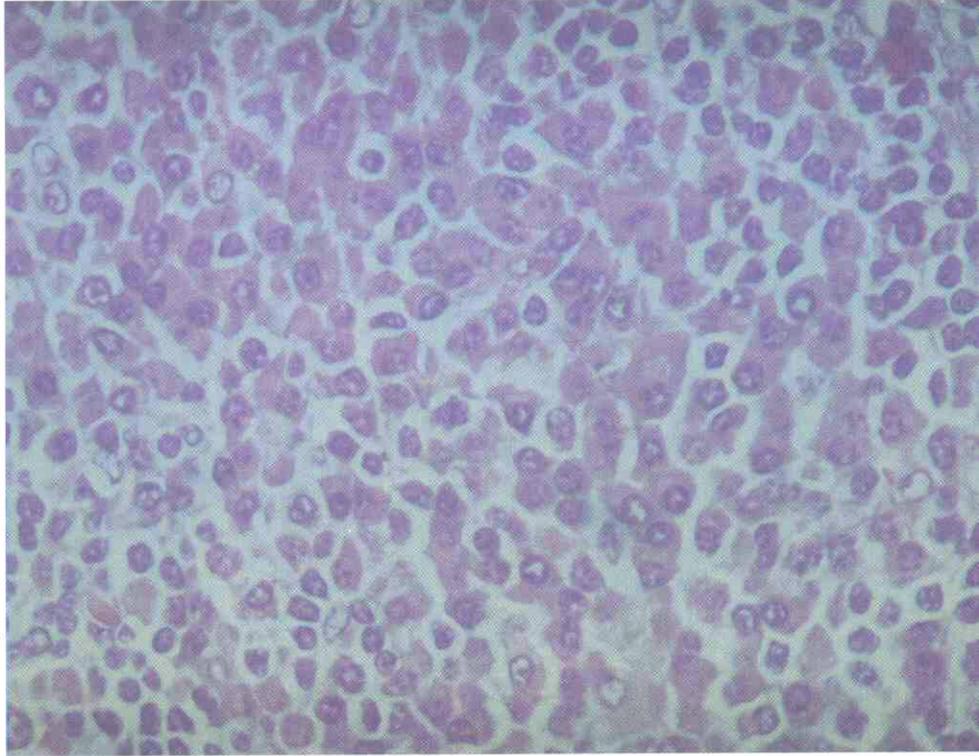


Fig. 3. Área interfolicular repleta de células plasmáticas maduras.



Fig. 4. Foliculo linfoide con transformación parcial por Enf. de Hodgkin. Correspondiente a la masa mediastínica del caso n.º 3.