

Enfermedad de Castleman e infección por HIV. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Recibido: 19/01/2015 Aceptado: 11/05/2015

Verónica Cacciari¹, Antonio Arra², Daniela D'Alessandro³, Silvia Errea³,
Dana Kohan⁴, Boris Elsner⁴, Jorge Benetucci⁵.

Resumen *La enfermedad de Castleman es un desorden linfoproliferativo de origen aún incierto pero, en principio, relacionado con una disfunción de las células dendríticas foliculares y con una producción alterada de distintas citoquinas, la mayor parte de ellas con actividad proinflamatoria y responsable de la sintomatología que presentan los pacientes.*

La relación con la presencia del HHV8, especialmente de las formas graves, ha sido ampliamente documentada en los últimos años y su desarrollo en el marco de la infección por el HIV permite una evolución desafortunada de esta asociación morbosa presentando una tendencia importante hacia el desarrollo de patologías neoplásicas tales como la enfermedad de Kaposi y distintos tipos de linfomas.

Se presentan dos casos de enfermedad de Castleman asociados a infección por HIV y HHV8 y se describe el contexto patogénico donde se desarrollan

Palabras clave: Castleman, HIV, HHV8.

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC) o hiperplasia angiofolicular es un desorden linfoproliferativo raro y de origen incierto descrito por B. Castleman a mediados de la década de los 50 (1,2).

Esta entidad parece estar ubicada en la encrucijada entre la Hematología, la Oncología y la Infectología.

¹Sanatorio Colegiales, Servicio de Infectología.

²Hospital Donación Francisco Santojanni. Servicio de Anatomía Patológica.

³Hospital Donación Francisco Santojanni. Servicio de Infectología.

⁴Centro de Patología. Ciudad de Buenos Aires.

⁵Helios Salud y Facultad de Medicina de la UBA.

Dirección para correspondencia:

Dr Jorge A. Benetucci.

Ciudad de la Paz 461, 4° Piso, Dto D. CABA. Argentina.

Telefax: +54.11.4553-1677

E mail: jbenetucci@fibertel.com.ar

gia y su relación con el Herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) y, especialmente en el contexto de la infección por el HIV, es de enorme importancia.

Su prevalencia no ha podido ser establecida dada su baja frecuencia y las publicaciones iniciales se limitaron a diversas series de pocos pacientes. En Argentina solo se han comunicado algunos casos aislados en reuniones científicas (3-8).

Desde el punto de vista clínico y radiológico puede ser clasificada en dos grandes grupos: unicéntrico (UC) y multicéntrico (MC) mientras que desde la histopatología se reconoce una variante hialino-vascular (VHV), una plasmocelular (VCP) y formas mixtas. Su asociación con la infección por HHV-8 y el HIV permite una tercera forma de diferenciarla (EC asociada al HHV-8) y las tres deben ser tenidas en cuenta en el momento del diagnóstico (Tabla 1).

La gran mayoría de los pacientes, cerca del 70%, presentan formas UC y nueve de cada diez de estas corresponden a la VHV, donde se observa un ganglio agrandado de tamaño, con una combinación de folículos hiperplásicos y otros atróficos, y en sus centros germinales estructuras vasculares hialinizadas. Rodeando los centros germinales, linfocitos pequeños se disponen a modo de capas concéntricas (Figura 1). Estas personas suelen presentar ganglios agrandados de tamaño, únicos o en pequeñas cadenas, generalmente mediastinales aunque se suelen ver localizaciones hiliares, pulmonares, pleurales, pericárdicas o intercostales.

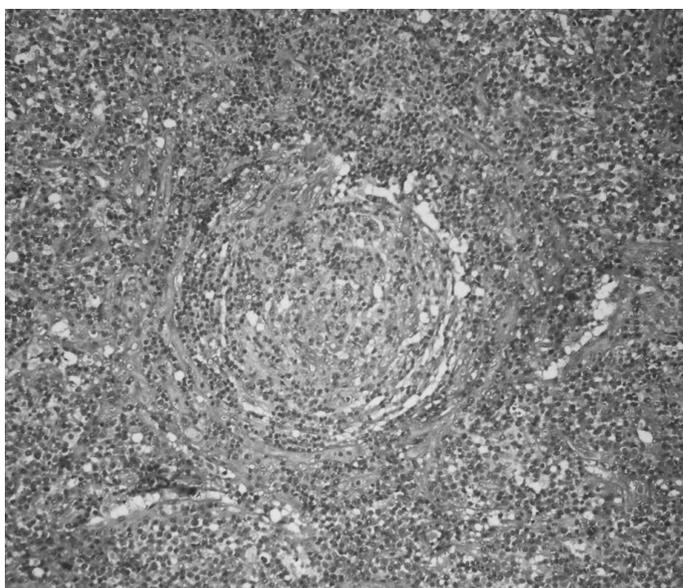


Figura 1. Variante hialino-vascular de la EC.

La variante MC, mucho menos frecuente, suele corresponder histológicamente a las formas VCP o mixtas, donde el ganglio se encuentra aumentado de tamaño, con folículos hiperplásicos y gran cantidad de plasmocitos en área interfolicular, expandiendo la zona del manto y dentro del folículo disrumpiendo los centros germinales (Figura 2). Las células plasmáticas presentan cuerpos de Rusell y formas atípicas. No se reconocen cambios hialinos.



Figura 2. Forma plasmocelular de la EC.

Esta forma se suele observar en pacientes HIV reactivos y está asociada a la infección por el HHV-8, pudiendo identificarse las células infectadas por técnicas de inmunohistoquímica (Figura 3). Puede observarse el compromiso tanto torácico como abdominal en donde se suelen apreciar adenomega-

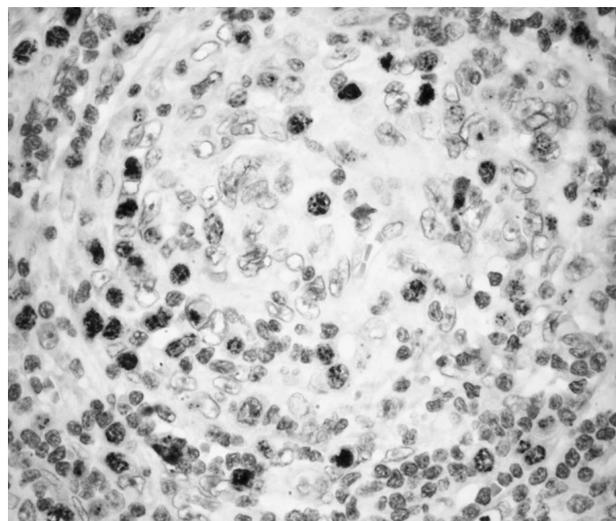


Figura 3. Evidencia de la infección por HHV-8.

lias, hepatoesplenomegalia con engrosamiento peritoneal y frecuente ascitis.

También se suele observar la presencia de manifestaciones constitucionales tales como fiebre, a predominio nocturno acompañada de sudoración, astenia, dolores musculares, anorexia y pérdida de peso. Durante su evolución desarrollan anemia, elevación de la eritrosedimentación, alteraciones de las pruebas de función hepática y renal así como hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal. Estas alteraciones están relacionadas con niveles elevados de interleuquina-6 (IL-6) producidos por diversas células, especialmente linfocitos T, B, monocitos, fibroblastos y células endoteliales (9,10).

Esta entidad, de mal pronóstico, puede presentar en su evolución asociación con el sarcoma de Kaposi y los linfomas difusos de células grandes B, en relación a su infección viral y su estado de inmunosupresión.

Una tercera variante clínico-histológica, conocida como plasmoblástica multicéntrica (VPM) descrita en pacientes afectados por el síndrome POEMS (11) y, como se menciona más adelante, fuertemente relacionada con el HHV-8 (12).

Existe una gran controversia sobre si estas variantes son formas clínicas de una misma enfermedad o si se trata de entidades totalmente separadas. La existencia de secuencias de HHV-8 tanto en las variantes HV como en la PC y la coexistencia de ambas en un mismo ganglio avalaría la primera de las posibilidades.

En la tabla 1 podemos apreciar una clasificación de EC donde se relacionan las diferentes características de la misma (13).

Presentación de los casos y evolución

CASO N° 1

Paciente varón de 36 años que se internó por un síndrome de impregnación caracterizado por pérdida de peso de 20 kg, fiebre, sudoración nocturna y poliadenopatías de 4 meses de evolución.

Al examen físico presentaba adenomegalias generalizadas, rash evanescente no pruriginoso, edema en miembros inferiores, hipoventilación bibasal sin rales, distensión abdominal no dolorosa y muguet oral. Evolucionó con fiebre, anasarca y requirió hemodiálisis.

Sus estudios iniciales mostraron una serología para HIV reactiva (ELISA y WesternBlot).

Hematocrito: 17 %, leucocitos: 3800/mL, plaquetas: 11000/mL, creatinina: 1,7 mg/dL, urea: 71 mg/dL, LDH: 425 UI/L, ASATx2, ALATx1,5. Los hemocultivos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos fueron negativos. Recuento de linfocitos CD4: 113 cel/ml (36 %). Carga viral HIV (CV): 5060 copias/ml.

Tomografía de tórax, abdomen y pelvis con adenomegalias axilares, inguinales, cervicales, retroperitoneales, mesentéricas, derrame pleural, hepatoesplenomegalia y ascitis.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de Castleman (13)

	VHV	VCP	EC asociada al HHV8	EC multicéntrica no especificada
Epidemiología	Adultos jóvenes (mediana entre 30 y 40 años)	Igual población (para las formas localizadas)	Personas inmunodeprimidas y/o infectados por HIV	Edad variable (generalmente sexta década)
Presentación	Generalmente unicéntrico. Presentación como masa ocupante	Más común MC que UC. Frecuente asociación con síntomas constitucionales y anomalías hemato-inmunológicas	Adenopatías generalizadas. Frecuente asociación con síntomas constitucionales y anomalías hemato-inmunológicas.	Adenopatías generalizadas. Frecuente asociación con síntomas constitucionales y anomalías hemato-inmunológicas.
Factores patogénicos probables	Desconocidos. Probable disfunción de células dendríticas foliculares. Rol del VEGF (?)	IL-6. Posibles anomalías de células plasmáticas	HHV-8	Probablemente los mismos que en VCP
Lesiones asociadas	Neoplasias de células dendríticas foliculares, estroma-vasculares colecciones de células dendríticas plasmocitoides	Síndrome POEMS. Poblaciones de células plasmáticas monotípicas	Microlinfomas, linfoma plasmoblástico HHV-8+, desordenes linfoproliferativos asociado al HHV-8, sarcoma de Kaposi	Probablemente los mismos que en VCP. Riesgo incrementado de otros linfomas

VHV: variante hialino-vascular; VCP: variante plasmocelular

Se llevó a cabo una biopsia de médula ósea que evidenció hiperplasia, cambios displásicos en serie megacariocítica y eritroide y plasmocitos perivasculares.

Se realizó una biopsia ganglionar cuya anatomía patológica diagnosticó EC multicéntrica tipo hialino-vascular (mixta) y los cultivos de ambos tejidos fueron negativos.

La detección de anticuerpos específicos de HHV-8 (anti antígenos líticos y latentes) en suero, por IFI fue positiva con un título > 1/40. En ganglio periférico (muestra parafinada), médula ósea en fresco, saliva y linfocitos de sangre periférica se realizó detección de ADN viral por PCR directa y/o anidada con amplificación de 233 pb del ORF 26 y visualización en gel de agarosa, la que fue positiva en las cuatro muestras.

Se indicó tratamiento antirretroviral con tenofovir, lamivudina y lopinavir/r. Por progresión de insuficiencia renal, se decide suspender tenofovir y agregar efavirenz. Inició quimioterapia con esquema con CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisolona) asociado a rituximab.

Presentó reacción adversa grave al rituximab (episodio de insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación no invasiva, hipotensión y *rash*) en las dos oportunidades en las que se lo indicó, por lo que finalmente recibió CHOP solamente con mala evolución clínica.

Presentó tres internaciones en contexto de infecciones del tracto urinario bacteriémicas, y dos episodios de neutropenia febril posquimioterapia sin foco.

Finalmente, luego del tercer ciclo de quimioterapia, reingresa por convulsiones, sin neutropenia. Se diagnostica meningoencefalitis tuberculosa, falleciendo 4 meses después del diagnóstico.

CASO N° 2

Paciente de sexo masculino, de 49 años de edad que consulta por escabiosis y se solicita serología para HIV la que fue reactiva.

Es una persona heterosexual no consumidor de alcohol ni de drogas ilícitas, tabaco de 10 a 20 cigarrillos diarios. El examen se encontraba adelgazado con un peso de 76,500 kg mientras que el habitual es de 85 a 86 kg, afebril en ese momento (aunque dice

presentar episodios aislados de sudoración nocturna pero sin control de la temperatura), normotenso, con ligera candidiasis oral, no se palpaban adenopatías superficiales y no hubo otros datos relevantes.

Sus estudios basales mostraron una carga viral (CV) de 6 240 000 copias (log 6,80), recuento de CD4 de 16 células (5%), serologías para HBV, HCV, Chagas, toxoplasmosis y sífilis negativas, hemograma y hepatograma normal, creatinina de 1,20 mg/dl, colesterol total (CT) de 102 mg/dl, HDL de 13 mg y LDL 22 mg/dl, albúmina 4,7 g/dl y orina normal. Un *test* de resistencia genotípica mostró sensibilidad a todas las drogas y se indica iniciar tratamiento antirretroviral con tenofovir, lamivudina, atazanavir/ritonavir más fluconazol por persistencia de candidiasis oral y profilaxis primaria con cotrimoxazol más leucovorina cálcica y azitromicina. Se difieren las vacunaciones dada su profunda inmunodeficiencia.

Continuó con episodios aislados de febrícula vespertina y sudoración nocturna y se tomaron muestras para hemocultivos para gérmenes comunes, hongos y micobacterias los que fueron negativos.

Ante la persistencia de la sintomatología se realizó una nueva serie de hemocultivos cuyo resultado fue negativo y una TAC de tórax mostró ligeras imágenes nodulillares centroalveolares bibasales.

Un lavado broncoalveolar no arrojó resultados y una TAC de abdomen y pelvis fue informada como normal salvo moderada esplenomegalia. La CV era de 58 copias y los CD4 alcanzaban las 123 células (7%). El Hto es de 30,2% y la Hb es de 10,2 g/dl. El CT alcanzaba los 77 mg/dl con un HDL < 10 mg/dl y LDL no dosable.

Poco después se realiza una RNM de tórax y abdomen que muestra la misma esplenomegalia y ausencia de adenopatías retroperitoneales. El dosaje de ferritina fue de 1.226 ng/ml (VN: 30-400 ng/ml), la ferremia de 13 µg/dl (VN: 59-158 µg/dl), la transferrina de 138 mg/dl (VN: 200-360 mg/dl) y la saturación de transferrina del 7% (VN: 20-55) por lo que se le suministró hierro, ácido fólico y complejo B.

Más adelante aparecen lesiones cutáneas planas y de color marrón en prepucio por lo que se le efectúa una biopsia que mostró la presencia de un sarcoma de Kaposi.

Los episodios febriles se incrementaron en frecuencia e intensidad y el estado general se deterioró por lo que se decide internarlo para completar el estudio. Se efectuaron nuevos hemocultivos, lavado bron-

coalveolar y se efectúa una biopsia ganglionar de un pequeño ganglio cervical de reciente aparición. Dada la sospecha de una tuberculosis diseminada como manifestación de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune se inicia, empíricamente, tratamiento con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida y se reemplaza el atazanavir + ritonavir por efavirenz.

Días después biopsia ganglionar evidencia una enfermedad de Castleman de tipo plasmocelular, HHV8+, multicéntrica.

El paciente fallece pocos días antes del inicio de tratamiento para esta patología y 17 meses después del diagnóstico de la infección por HIV.

Comentarios y discusión

La patogenia de esta afección es aún oscura y poco comprendida aunque se cree que, por lo menos en las formas localizadas, hay una disfunción de las células dendríticas foliculares. En las formas MC, la interacción entre el HHV-8 y la respuesta del sistema inmune a esta infección jugarían un rol fundamental.

Nuestros pacientes presentaron formas clínicas multicéntrica, en el primer caso una VHV mixta (con elementos de células plasmáticas) y el restante una VCP. Las manifestaciones clínicas sistémicas dominaron el cuadro acompañadas de anormalidades de laboratorio como anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal, esplenomegalia y glomerulonefritis.

Un elemento presente en estas formas clínicas es una desregulación en la producción de IL-6 por el tejido ganglionar, citoquina estimulante de células B y que ha demostrado inducir alteraciones similares a la EC en ratones (14). Esta alteración es la responsable de las manifestaciones sistémicas como fiebre, astenia, dolores musculares, sudoración nocturna, anorexia y pérdida de peso entre otras. Además, el genoma del HHV-8 codifica la síntesis de un análogo viral de la IL-6 denominada vIL-6 y ambas han mostrado efectos hematológicos y angiogénicos (15,16).

La IL-6 induce la secreción de una hormona peptídica hepática, la hepcidina, que interfiere negativamente con la absorción y utilización del hierro (9) tal como puede observarse en ambos casos, especialmente los valores obtenidos en el paciente N° 2, característicos de la anemia de enfermedades crónicas.

También se ha observado un efecto angiogénico, probablemente por estimulación en la producción de *vascular endothelial growth factor* (VEGF o factor de crecimiento del endotelio vascular) y visualizado en la notable proliferación vascular que se observa, con mayor intensidad, en las VHV (17).

En modelos animales, el uso de anticuerpos monoclonales anti receptor de IL-6 muestra una remisión completa, a veces transitoria, de las manifestaciones clínicas y prolongación de la sobrevida (18).

En ambos pacientes se detectaron secuencias del HHV-8 lo que se observa casi en el 100 % de las formas multicéntricas de EC en pacientes con HIV (19,20). Esta forma clínica es muy particular y el riesgo que evolucione a linfomas a grandes células B es alto, su pronóstico es pobre y la sobrevida se mide en pocos meses (21).

La relación entre lesiones vasculares, incluido el sarcoma de Kaposi, y la EC MC es conocida desde antes del descubrimiento del HHV-8 y se ha visto su coexistencia en pacientes infectados por HIV. El rol de la IL-6 y el VEGF en la patogenia de estas alteraciones ya fue discutido (17,22,23).

Por otra parte, los períodos de mayor actividad y de síntomas en las formas MC coinciden con altos niveles de carga viral para HHV-8 a diferencia de lo que se observa en el sarcoma de Kaposi(12).

Estudios más recientes mostraron que pequeños focos de sarcoma de Kaposi en tejido ganglionar eran más frecuentes en pacientes con EC que en los controles (24). Es de destacar que el paciente N° 2 desarrolló un sarcoma de Kaposi cutáneo aunque no se pudo confirmar la existencia de compromiso visceral o ganglionar.

En lo que respecta a la VPM se describe la presencia de grandes plasmoblastos denominados inmunoblastos en la zona del manto y que expresan antígenos del HHV-8. Estas células son células plasmáticas *naive* productoras de Ig M y con restricción de cadenas livianas lambda (25).

En el curso de su evolución, esta variante puede mostrar la coalescencia de estos plasmoblastos originando una forma patológica denominada "microlinfoma" el que, a su vez, puede evolucionar hacia linfomas plasmoblásticos monoclonales particularmente agresivos (26).

El diagnóstico se basa en el estudio histopatológico del material ganglionar. Es importante mantener un nivel de sospecha alto en aquellos pacientes infectados por HIV, preferentemente con niveles de CD4 bajos, aunque esto no es excluyente, cuadro febril prolongado, sudoración nocturna, adelgazamiento, anemia, hipoalbuminemia y lesiones cutáneas diversas, especialmente de sarcoma de Kaposi.

Las imágenes, tanto la radiología simple como la tomografía axial computarizada suelen ayudar observándose masas ganglionares, mediastinales, hiliares, intrapulmonares acompañadas, en el caso de las formas multicéntricas, de infiltrados pulmonares uni o bilaterales, micronodulillares y centrolobulillares. Han sido descritas masas pleurales y pericárdicas acompañadas, o no, con derrames a esos niveles.

A nivel abdominal puede observarse, hepatomegalia, esplenomegalias, adenopatías retroperitoneales y, no pocas veces, engrosamiento de la fascia retroperitoneal y ascitis (27,28).

Como puede apreciarse, tanto la signosintomatología como las alteraciones de laboratorio son inespecíficas y plantean todo un desafío diagnóstico, especialmente en el contexto de una severa inmunodeficiencia tal como se pudo observar en estos dos pacientes.

En este sentido pueden estar involucrados tanto hongos como micobacterias, virus y, mas raramente, parásitos como también es posible observar la aparición de patologías tumorales como el SK, los linfomas y la EC.

Es muy posible que en estos escenarios el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune juegue un papel y sea uno de los diagnósticos posibles, ya que se trata de personas que presentan altas cargas virales, como sucedió en el caso N° 2 y bajos recuentos de linfocitos CD4+ tal como se observó en ambos casos.

El tratamiento depende de la forma clínica: las formas unicéntricas asintomáticas suelen resolverse con la extirpación quirúrgica del ganglio o del paquete ganglionar afectado. En aquellos casos localizados en donde la cirugía es riesgosa, la radioterapia localizada suele tener muy buenos resultados alcanzando tasas de respuesta de hasta el 72 % en algunas series (29).

La aplicación de estas terapéuticas en pacientes con formas MC ha producido mejorías en algunos casos, pero estas han sido transitorias.

La esplenectomía no ha demostrado beneficios clínicos aunque puede ser una alternativa en aquellos casos de esplenomegalias dolorosas o en citopenias periféricas importantes. En estos casos los beneficios suelen ser transitorios (30).

Estas formas MC sintomáticas requieren de terapia sistémica la cual debe ser cuidadosamente elegida en función de las características y condiciones de las personas afectadas.

El uso de corticoesteroides, tanto la prednisona como otros glucocorticoides, suelen provocar una marcada reducción de la signosintomatología B y corregir, generalmente en forma parcial, las anomalías de laboratorio. De todas formas, este efecto beneficioso suele perderse al reducir las dosis o interrumpir el tratamiento lo cual puede determinar la necesidad de sostener dosis elevadas de estos fármacos por largos períodos, con los inconvenientes en materia de efectos adversos que esta estrategia trae aparejado (31).

La característica de ser un proceso linfoproliferativo ha conducido al uso de una variedad de agentes quimioterápicos, los cuales han sido usados en forma aislada, tales como el clorambucil, ciclofosfamida, vinblastina o etopósido, generalmente en pacientes frágiles.

Los esquemas combinados, especialmente aquellos con buenos resultados en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin, como el CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) han sido muy activos (32,33).

En estos casos, los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados y deben evitarse las interacciones o la toxicidad superpuesta entre estos fármacos y los antirretrovirales.

Los inmunomoduladores han sido usados con resultados diversos, entre ellos se destaca el IFN- α , con el que se han obtenido algunos casos de largas remisiones. El mecanismo de acción parece ser complejo e incluye efectos antivirales contra el HHV-8, regulación negativa de receptores para IL-6 y sobre-regulación de HLA clase I favoreciendo la destrucción de este virus mediada por células (34,35).

Otros fármacos de este tipo han sido utilizados, aprovechando su capacidad para disminuir la producción de IL-6 con variados resultados. Entre ellos podemos mencionar la talidomida, los derivados del ácido retinoico y los anticuerpos monoclonales anti IL-6 (36-38).

Las drogas antivirales, especialmente aquellas con capacidad inhibitoria sobre la replicación del HHV-8, tales como el ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir han tenido, en general, resultados muy discordantes (39-41).

Un capítulo aparte merecen los antirretrovirales ya que estos fármacos son ineludibles para el tratamiento de la infección por HIV subyacente. Si bien la reconstitución inmune que se obtiene por acción de estas terapias es beneficiosa, en algunos casos puede transformarse en todo lo contrario.

Se han notificado remisiones completas de cuadros de EC MC (42-44), tanto en pacientes que recibían terapia antirretroviral sola como en combinación con otras estrategias.

Por otra parte, otros autores comunicaron casos de EC que aparecieron como consecuencia del inicio de estos tratamientos (45). Estas observaciones no guardaron relación alguna con esquemas de drogas predeterminados.

El uso de anticuerpos monoclonales como el rituximab se ha transformado en una opción de primera línea en el tratamiento de la EC MC. Este fármaco es una inmunoglobulina anti CD20 que consta de una porción variable, de origen murino y otra, de origen humano y responsable de las reacciones que se derivan de la unión con el receptor mencionado. La acción principal de este anticuerpo es la eliminación de células B (tanto células pre-B como linfocitos B maduros) y la inhibición de ciertos mecanismos derivados de este proceso.

La administración de este fármaco en infusiones cuatro veces por semana ha mostrado ser capaz de eliminar, dentro del primer mes de tratamiento, todos los síntomas B, disminuir los marcadores infla-

matorios de fase aguda (PCR, VSG, etc.), disminución de la carga viral de HHV-8 sin impactar sobre la infección por HIV ni sobre los linfocitos T aunque puede observarse una progresión de las lesiones de sarcoma de Kaposi (46).

No está claro cuál es el mecanismo por el cual el descenso de los linfocitos B puede agravar las lesiones de sarcoma de Kaposi.

Otro estudio con pacientes con EC MC asociada al HIV y dependientes de la quimioterapia que recibieron rituximab cuatro veces por semana mostró una remisión sostenida en el 92% de los casos 60 días después de terminado el tratamiento (47).

Conclusiones

La EC es una entidad linfoproliferativa no bien definida que presenta formas relativamente benignas, con ausencia de síntomas sistémicos, baja relación con el HIV y el HHV-8 y patrones histológicos de tipo hialino-vascular y de distribución unicéntrico. Estas formas pueden ser solucionadas con la exéresis quirúrgica o con radioterapia localizada.

En otras ocasiones puede adoptar formas más agresivas, multicéntricas, con patrón histológico de tipo plasmocelular o plasmoblástico, generalmente asociadas a la infección por HHV-8 y por el HIV. Estas formas requieren terapias sistémicas donde podemos encontrar en primera línea a la quimioterapia y a la administración de anticuerpos monoclonales anti CD20 como el rituximab.

El mecanismo patogénico no es claro pero se acepta que una disfunción de las células dendríticas foliculares con un desbalance en la producción de determinadas citoquinas y la interacción entre el HHV-8 y el sistema inmune juega algún rol en su producción.

La presentación de dos casos de EC MC en el marco de la infección por HIV sirve para mostrar las dificultades diagnósticas y terapéuticas de esta patología en pacientes comprometidos en el funcionamiento de su sistema inmune por la infección retroviral.

Referencias

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med* 1954;250:1001-5.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
3. Zaya Maldonado A, Frassone N, González AC, Sambuelli R. Patología ganglionar en el SIDA. Revisión de la casuística en 5 años en el Hospital Rawson. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 1 al 30 de noviembre de 2009. Comunicación 1803.
4. Areniello E, Cordoba SM, Endelman M y otros. Enfermedad de Castleman Multicéntrica en paciente HIV positivo. Presentación de un caso. XX Congreso Nacional de Medicina 2012. Abstract 3047.
5. Montserrat M, Korin J, Mattos N, Schultz N, Lopardo G. Enfermedad de Castleman multicéntrica con falla multiorgánica asociada a sarcoma de Kaposi con compromiso linfoganglionar en un paciente HIV reactivo. XII Congreso SADI 2012. Córdoba 16-18 de mayo. Abstract 29742.
6. Landaburu F, Lopez Furst MJ, Puentes T y otros. Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV8 en paciente HIV positivo. XII Congreso SADI 2012. Córdoba 16-18 de mayo. Abstract 29522.
7. Decima M. Enfermedad de Castleman en VIH/SIDA: la gran simuladora. Reporte de un caso. XIII Congreso SADI 2013. Mar del Plata, 9 al 11 de junio. Abstract 254.
8. D'Alessandro DC, Errea S, Bottaro E, Ávila V, Perez C y Scapellato PG. Castleman multicéntrico (ECM) como debut de un paciente con HIV: rara enfermedad de creciente incidencia. XIV Congreso SADI 2014. Rosario, 29 al 31 de mayo de 2014. Poster 07-078.
9. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
10. Vinzio S, Ciarloni L, Schlienger JL, Rohr S, Méchine A, Goichot B. Isolated microcytic anemia disclosing a unicentric Castleman disease: The interleukin-6/hepcidin pathway? *Eur J Intern Med* 2008;19:367-9.
11. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
12. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95:1406-12.
13. Cronin DMP, Warnke RA. Castleman Disease. An Update on Classification and the Spectrum of Associated Lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16:236-246.
14. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990;86:592-599.
15. Parravicini C, Corbellino M, Pauli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 1997;151:1517-1522.
16. Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y, et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 1999;93:4034-4043.
17. Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol* 1999;104:482-5.
18. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
19. Kikuta H, Itakura O, Taneichi K, et al. Tropism of human herpesvirus 8 for peripheral blood lymphocytes in patients with Castleman's disease. *Br J Haematol* 1997;99:790-793.
20. Gessain A, Sudaka A, Briere J, et al. Kaposi sarcoma associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 1996;87:414-41.
21. Weiss LM. Castleman Disease. *Lymph Nodes*. New York, NY: Cambridge University Press; 2008:25-32.
22. Rywlin AM, Rosen L, Cabello B. Coexistence of Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. Report of a case and aspeculation. *Am J Dermatopathol* 1983;5:277-281.
23. Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, et al. Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 2006;56:617-624.
24. Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1006-1012.
25. Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001;97:2130-6.
26. Seliem RM, Griffith RC, Harris NL, et al. HHV-8+, EBV+ multicentric plasmablastic microlymphoma in an HIV+ Man: the spectrum of HHV-8+ lymphoproliferative disorders expands. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1439-45.
27. McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic feature with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 1998; 209:221-8.
28. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998;209:477-81.
29. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001;92:670-6.
30. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996;10:61-7.
31. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:255-66.
32. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993;20:636-47.
33. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3:1202-16.
34. Kumari P, Schechter GP, Saini N, Benator DA. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 2000; 31:602-4.
35. Andres E, Maloel F. Interferon-alpha as first-line therapy for treatment of multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2000;11:1613-4.
36. Kane KF, Langman MJ, Williams GR. Antiproliferative responses to two human colon cancer cell lines to vitamin D3 are differently modified by 9-cis-retinoic acid. *Cancer Res* 1996; 56:623-32.
37. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004;363:1802-11.
38. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994;330:602-5.

39. Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, Wali-uzzaman Z, Goldstein D, Rawlinson W. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003;71:399-403.
40. Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004; 103:4368-9.
41. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004;103:1632-4.
42. Lee SM, Edwards SG, Chilton DN, Ramsay A, Miller RF (2010) Highly-active antiretroviral therapy alone may be an effective treatment for HIV associated multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 95:1979-1981
43. Rosin C, Hostettler F, Elzi L, Dirnhofer S, Battegay M (2012) Beneficial course of two cases of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with HIV antiretroviral therapy. *AIDS* 26: 1449-1450.
44. Perretti A, Zuccaro V, Malfitano A, Barbaro G, Barbarini G. Complete Remission of Multicentric Castleman's Disease developed in a HIV+Patient after the Start of HAART. *J AIDS Clin Res* 5: 337. doi:10.4172/2155-6113.1000337
45. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Löhrs U (1999) An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 340: 1923-4.
46. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007;147:836-9.
47. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castleman Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-6.

Castleman disease and HIV infection. Presentation of two cases and revision of the literature

Summary Castleman's disease is a lymphoproliferative disorder of uncertain origin but, principally, related to dysfunction of follicular dendritic cells and impaired production of various cytokines, most of which have proinflammatory activity and are responsible for the symptoms that patients present.

The relationship between Castleman's disease and HHV8, especially in severe forms, has been well documented in the last years. This morbid association is related to an unfortunate evolution in the context of HIV infection, presenting an increased risk of neoplastic disorders such as Kaposi's disease and various types of lymphomas.

Two cases of Castleman's disease associated with HHV8 and HIV infection, and the pathogenic context in which they developed, are presented and described.

Key words: Castleman, HIV, HHV8.