

Enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes HIV positivos.

Reporte de dos casos y revisión de la literatura.

Giomi, Cinthia^{1,2}; Villafañe, María F.^{1,2}; Narbaitz, Marina³; Metrebian, María F.³; Corti, Marcelo^{4,5}.

¹Unidad 10, División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina. ²Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. ³Laboratorio de Anatomía Patológica, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina. ⁴División B, VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina. ⁵Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, USAL
Correspondencia: Marcelo Corti, marcelocorti@fibertel.com.ar

ABSTRACT

Castleman's disease (CD), is a rare hematological condition of uncertain etiology, involves a massive proliferation of lymphoid tissues and typically presents as mediastinal masses. This is considered as a distinct type of lymphoproliferative disorder associated with inflammatory symptoms. In the context of human immunodeficiency virus (HIV) infection, CD is associated with human herpesvirus-8 (HHV-8) infection. Most cases of CD represent either the hyaline vascular variant (80–90% of cases) or the plasma cell variant (10–20%); a small percentage present with a mixed histologic appearance. Two cases of Castleman's disease associated with HHV-8 and HIV/AIDS infection are described.

Key words: Castleman's disease, HHV-8, HIV/AIDS

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) es una patología hematológica rara, también denominada hiperplasia linfoide angiofolicular, que se caracteriza por hiperplasia de los nódulos linfoides. Fue descrita en 1956 por Benjamín Castleman en 13 pacientes con adenomegalias mediastinales con nódulos hiperplásicos, folículos hialinos y marcada proliferación vascular¹. En 1969 se describe la variante rica en células plasmáticas (plasmocelular) y, en 1972, se distingue la forma clásica «hialino-vascular» de la variante plasmocelular, menos frecuente y asociada con síntomas sistémicos. Ambas fueron descritas como formas localizadas de la EC (unicéntrica)². Posteriormente, se describen las formas multicéntricas (ECM), caracterizadas por poliadenomegalias y manifestaciones clínicas sistémicas (síntomas «B»)^{3,4}. Diez años después se identifica el Herpes Virus tipo-8 (HHV-8) o Herpes Virus asociado al Sarcoma de Kaposi (HVS-K) al que se relaciona con la patogenia del linfoma aso-

ciado a cavidades (*primary effusion lymphoma-PEL or body-cavity lymphoma*) y con la EC multicéntrica, especialmente en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)^{5,6,7}.

Se presentan dos pacientes con enfermedad debida al HIV que desarrollaron enfermedad de Castleman multicéntrica relacionada con la infección por HHV-8.

CASOS CLINICOS

Caso 1

Paciente varón de 55 años que ingresó a la Unidad 10, División B del Hospital de Referencia en Enfermedades Infecciosas de CABA, F. J. Muñiz con antecedentes de diagnóstico reciente de enfermedad HIV/ SIDA en el contexto de fiebre, poliadenopatías, pérdida de peso y sudoración nocturna.

Los resultados relevantes obtenidos de los exámenes bioquímicos de ingreso revelaron panci-

topenia y eritrosedimentación acelerada (158 mm en la primera hora). El recuento de linfocitos T CD4 + fue de 11 células/ μ L (2%) y la carga viral (CV) plasmática para HIV fue de 119.000 copias/ml (\log_{10} 5.08). La detección de anticuerpos contra parvovirus B19 mostró IgG reactivo e IgM no reactivo. La antigenemia PP65 resultó positiva con 46 cél/200000 células totales. Se inició tratamiento para enfermedad diseminada por CMV con foscarnet a dosis de 180 mg/kg/día por 21 días. También se indicó tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en base a lamuvudina 600 mg, tenofovir disoproxil 300 mg y dolutegravir 50 mg coformulados. Los cultivos de esputo para bacterias comunes, micobacterias y hongos resultaron negativos. Los hemocultivos para bacterias comunes, hongos, y micobacterias también fueron negativos, así como la antigenemia para *Cryptococcus neoformans*.

Se realizó tomografía axial computada (TAC) de cuello tórax, abdomen y pelvis donde se constatan múltiples ganglios submaxilares, el mayor en la región izquierda de 14 mm, y otro ganglio yugulo-carotídeo de 10 mm. En tórax se observa atelectasia laminar en lóbulo inferior derecho, presencia de ganglios mediastínicos de 9 mm y axilares menores de 8 mm. En abdomen y pelvis se evidencia hepatomegalia, esplenomegalia homogénea de 150 mm, adenomegalia inguinal derecha de 22 mm y ganglios mesentéricos menores a 8 mm.

Con estos hallazgos se realizó tomografía computada con emisión de positrones (PET-TC) constatándose múltiples imágenes ganglionares con actividad hipermetabólica en ambas cadenas yugulo-carotíneas y regiones submaxilares y otros focos de hipercaptación en región anterior de cuello, región subcardial gástrica y tercera porción del duodeno.

Se efectuó biopsia de adenopatía laterocervical izquierda que informó ganglio linfático con pérdida parcial de la histoarquitectura, depleción linfocitaria y presencia de folículos afectados por rasgos "castlemanoides", hallándose además folículos totalmente involutivos. La inmunomarcación evidencia las áreas B (CD20+) y T (CD3+) foliculares bien delimitadas. El área interfolicular presentaba rica vascularización y sinusoides ectásicos (determina-

do con CD34), acompañados por gran número de plasmocitos politípicos (MUM-1, CD138, VS38c, EMA, Kappa y Lambda) que desplazan el componente linfoide T (CD3 positivo) preexistente. Dichos plasmocitos resultaron negativos para LANA (proteína latente relacionada a HHV-8). Se reconocen muy aislados plasmocitos IgG4+. Se destaca la presencia a nivel del hilio ganglionar de células de tamaño intermedio a grande y escaso citoplasma que expresan MUM1, EMA con coexpresión de HHV-8, siendo negativas para CD138, CD20, CD3, CD34. Aisladas células expresan VS38, expresión débil parcial de CD30. En estas células se observa un elevado Índice de proliferación determinado con Ki-67. Se diagnostica EC variedad plasmocelular y proliferación a nivel del hilio de población con diferenciación plasmoblástica HHV-8+. Se realizó punción biopsia de médula ósea que mostró una médula ósea hiper celular para la edad con cambios dishematopoyéticos.

Con diagnóstico reciente de infección por HIV, EC multicéntrica plasmocelular y enfermedad diseminada por CMV, el paciente evolucionó de manera desfavorable y falleció por sepsis con falla multiorgánica.

Caso 2

Paciente varón de 77 años, con diagnóstico de infección por HIV en el año 1997 con irregular adherencia a la TARGA. En el año 2005 fue tratado por sífilis secundaria con penicilina G benzatínica 2,4 millones de U, vía IM, 3 dosis, una por semana. Al momento de la evaluación inicial, había abandonado la TARGA desde hacía más de un año.

Se presentó a la consulta en setiembre de 2015 por cuadro clínico de aproximadamente 3 meses de evolución caracterizado por síndrome de impregnación, registros febriles a predominio vespertino, pérdida de 8 kg de peso y sudoración nocturna profusa.

Al examen físico, presentaba palidez cutáneo-mucosa; se destaca la presencia de adenomegalias cervicales, axilares e inguinales bilaterales y gran esplenomegalia. También se evidencia edema de miembros inferiores a predominio derecho con lesión compatible con sarcoma de Kaposi (SK) en pierna derecha (se

toma muestra de biopsia para estudio histopatológico). En los estudios de laboratorio, se evidencia, como datos relevantes, anemia y eritrosedimentación acelerada.

La tomografía computada (TC) de cuello mostró conglomerado ganglionar retro y laterocervical, asociado a ganglios yugulocarotídeos y submaxilares (figura 1). La TC de tórax, abdomen y pelvis reveló afectación ganglionar axilar bilateral y paratraqueal (figura 2), esplenomegalia y múltiples adenomegalias en la raíz del mesenterio e hilio esplénico, lateroaórticas e intercavaoórticas, así como también a nivel inguinal (figura 3).

Figura 1; Caso 2: TC de cuello: se observa conglomerado ganglionar retro y laterocervical. Ganglios yugulocarotídeos y submaxilares

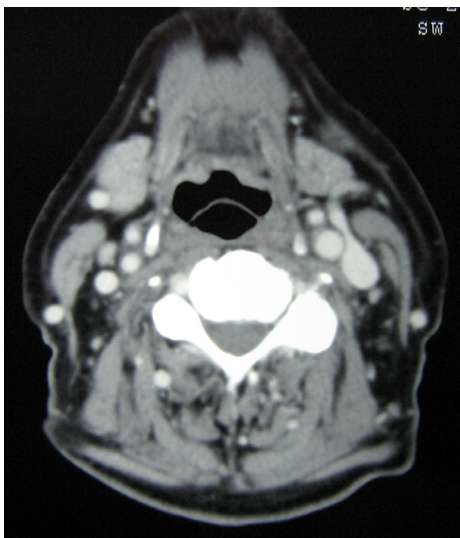


Figura 2; Caso 2: TC de tórax: muestra la afectación ganglionar axilar bilateral (11 mm) y paratraqueal (9 mm)



Figura 3; Caso 2: TC de abdomen: se evidencia gran esplenomegalia y conglomerado ganglionar retroperitoneal (cola de páncreas 11 a 12 mm). Ganglios inguinales (17 mm).



Se efectuó una angiografía nuclear magnética de abdomen, con hallazgo de adenomegalias en tronco celíaco, lateroaórticas e intercavaoórticas, asociado a conglomerado ganglionar infrarrenal hasta la bifurcación aórtica (figuras 4 y 5).

Figura 4; Caso 2: Angio RM de abdomen: Conglomerado ganglionar infrarrenal hasta la bifurcación aórtica, a predominio izquierdo.



Figura 5; Caso 2: Angio RM de abdomen (vista lateral): Ganglios en tronco celíaco y latero-aórticos

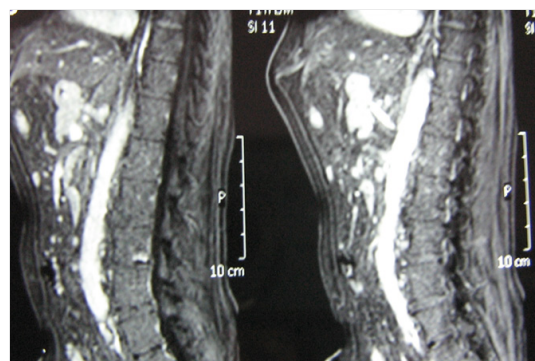


Figura 6; Caso 2: Anatomía Patológica: H/E Ganglio axilar: múltiples folículos aumentados de tamaño con centro atrófico y proliferación de vasos en el estroma con signos de hialinización

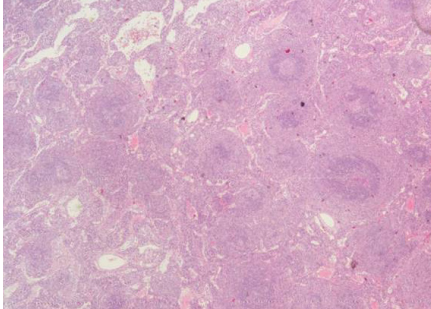


Figura 7; Caso2: Anatomía Patológica: H/E: Ganglio axilar: Centro germinal en «bulbo de cebolla» con hialinización e hiperplasia angiofolicular

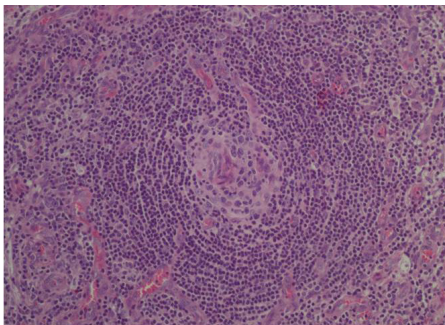


Figura 8; caso 2: IHQ Ganglio axilar: Células linfoides con morfología inmunoblástica con una positividad variable para CD20 (plasmoblastos)

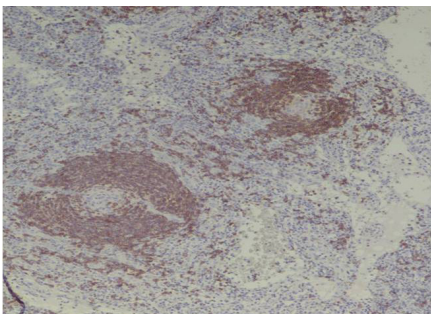


Figura 9; caso 2: IHQ Ganglio axilar: Positividad para CD138 en plasmoblastos

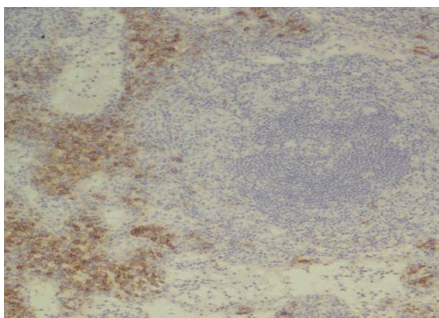


Figura 10; Caso 2: HIS - HHV-8 + antígeno latente nuclear en plasmoblastos

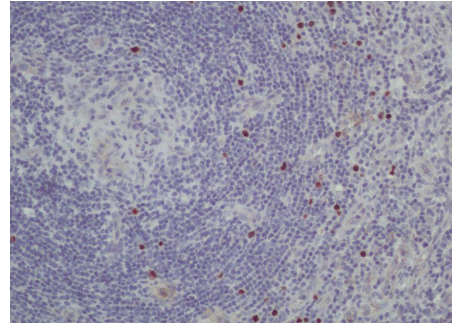
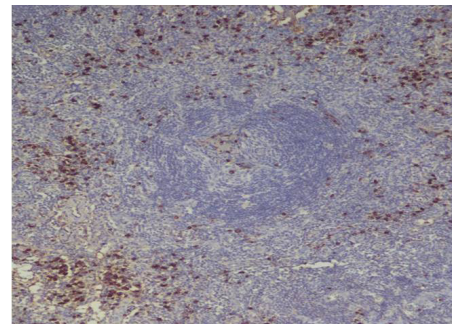


Figura 11; Caso 2: Células infectadas por HHV-8 expresando altos niveles de IgM lambda



Con estos hallazgos en las imágenes, se realiza biopsia quirúrgica de paquete ganglionar axilar derecho. Se observó parénquima ganglionar con histoarquitectura distorsionada y marcados rasgos «castlemanoides»; múltiples folículos aumentados de tamaño con centro atrófico y proliferación de vasos en el estroma con signos de hialinización (figura 6). Además, se observaron folículos linfoides con hialinización vascular (figura 7), células linfoides con morfología inmunoblástica con una positividad variable para CD20 (plasmoblastos) (figura 8) y positividad para CD138 + en plasmoblastos (figura 9). El antígeno latente nuclear de HHV-8 se detectó en plasmoblastos (figura 10) con expresión de cadenas livianas kappa y lambda por células linfoides (plasmoblastos) perifoliculares; las células infectadas por HHV-8 expresaron altos niveles de IgM lambda (figura 11). El índice de proliferación Ki67 resultó elevado. La biopsia de la lesión de piel fue compatible con el diagnóstico de SK. La biopsia de médula ósea no mostró infiltración por células neoplásicas.

Con diagnóstico histopatológico de EC multicéntrica plasmocelular HHV-8 positiva, relacionada a infección por HIV, y SK se inició esquema de TARGA en base a tenofovir disoproxil 300 mg x 1, raltegravir 400 mg x 2, atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg, de acuerdo con el test de genotipificación. En noviembre de 2015 presentó CV indetectable y recuento de linfocitos T CD4+ de 116 cél/uL. Además, se indicó rituximab a la dosis de 500 mg completando 6 ciclos para la EC. El SK fue tratado con doxorubicina liposomal por vía IV a la dosis de 20 mg, 2 ampollas por ciclo (total 6 ciclos). Se agregó pentamidina 300 mg por vía IV mensual como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En noviembre de 2015 presentó CV indetectable y recuento de linfocitos T CD4+ de 116 cél/uL. Durante su evolución se diagnosticó retinitis por CMV en ojo derecho que fue tratada con valganciclovir a la dosis de 900 mg 2 veces día durante 21 días. Luego se mantuvo la profilaxis secundaria con valganciclovir a la mitad de la dosis utilizada. Como secuela presentó colapso vítreo en el ojo afectado. En la evolución se comprobó una respuesta inicial satisfactoria, tanto clínica como oncológica, con respuesta a la TARGA, alcanzando un recuento de linfocitos T CD4+ > 200 cél/uL con CV indetectable (enero 2016). A fines del año 2017, el paciente presentó recaída de la EC evolucionando de manera desfavorable, sin respuesta a los tratamientos efectuados y fallece por sepsis con falla multiorgánica.

DISCUSIÓN

La EC es una alteración hematológica vinculada en su patogenia al HHV-8 y caracterizada por presentar 2 variantes clínicas e histopatológicas. Desde el punto de vista clínico y radiológico puede ser clasificada en dos grandes grupos: unicéntrica (UC) y multicéntrica (MC), mientras que desde la histopatología se reconocen una variante vascular (VHV), una plasmocelular (VPC) y formas mixtas. Su asociación con la infección por HHV-8 en los pacientes HIV positivos permite una tercera forma de diferenciarla (EC asociada al HHV-

8) y las tres deben ser tenidas en cuenta en el momento del diagnóstico⁸.

La variante denominada hialino vascular es unicéntrica, se presenta con un ganglio único o paquete ganglionar localizado (70% a 90% de casos) compromete a adultos jóvenes, con igual incidencia en hombres y mujeres, en la cuarta década de la vida y ausencia de manifestaciones clínicas sistémicas^{9,10}. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la displasia de células dendríticas foliculares y proliferación vascular entre los folículos linfoides con hialinización perivascular. Se asocia con neoplasias de células dendríticas foliculares (sarcomas) y con tumores del estroma vascular. No se asocia en su patogenia con el HHV-8^{9,11}.

En cambio, la variante plasmocelular es más comúnmente multicéntrica (sólo 10% a 20% son formas unicéntricas o localizadas), se asocia con síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) y la esplenomegalia es frecuente. Presenta alteraciones de laboratorio en 50 % de casos. Esta forma clínica tiene alteraciones de laboratorio entre las que sobresalen la anemia y la plaquetopenia, VSG acelerada, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia y aumento de IL-6 que explica la presencia de síntomas sistémicos. Tanto la forma localizada (rara) como la multicéntrica se asocian con el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatías, presencia de proteína M y compromiso cutáneo)^{12,13,14,15}.

Desde el punto de vista histológico se observa hiperplasia de centros germinales con marcada plasmocitosis paracortical y en la zona del manto (inmunoblastos o plasmoblastos). El diagnóstico diferencial histopatológico en las formas MC es muy difícil con los linfomas no Hodgkin (LNH) de fenotipo B, la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y el síndrome de linfadenopatías asociado al HIV^{14,15}.

La EC multicéntrica (ECM) no asociada en su patogenia con el HHV-8 suele ser un diagnóstico de exclusión, afecta a pacientes añosos, con afectación multicéntrica bajo la forma de adenopatías generalizadas y síntomas sistémicos. Las serologías para HIV y HHV-8 son negativas. El patrón histológico es el de la EC (generalmente plasmocelular)

con conservación de la histoarquitectura ganglionar^{9,13}.

En cambio, la variante de ECM o multifocal asociada al HHV-8 se observa en pacientes inmunocomprometidos, especialmente HIV positivos. Solo se ha publicado un caso en la literatura asociado a HIV con HHV-8 negativo¹⁶. Se presenta con síntomas sistémicos como fiebre prolongada, sudoración nocturna, pérdida de peso, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y anemia, como en los dos casos que se describen. Existe una fuerte relación entre los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-10 con los valores de la carga viral de HHV-8, lo que estaría expresando una relación patogénica entre ambas citocinas y la ECM¹⁵. Desde el punto de vista histopatológico, esta variante es similar a la EC plasmocelular, pero los inmunoblastos plasmocitoides o plasmoblastos expresan antígenos del HHV-8 en la inmunohistoquímica (IHQ) [antígeno latente nuclear tipo-1]. En algunos casos, los plasmoblastos se ubican en forma aislada entre los folículos, en otros forman verdaderos infiltrados (microlinfomas) y en ocasiones son verdaderos LPB asociados con el HHV-8⁷. Esta forma tiene un alto riesgo de evolucionar hacia un LNH, de fenotipo B, generalmente plasmoblástico (LPB) y se asocia con mal pronóstico y corta supervivencia^{17,18}. El curso es agresivo y a menudo fatal, con una mediana de supervivencia de 30 meses, generalmente debido al desarrollo de complicaciones infecciosas y neoplasias, particularmente sarcoma de Kaposi (SK) o linfomas. Desde el punto de vista histopatológico, esta variante es similar a la EC plasmocelular, pero los inmunoblastos plasmocitoides o plasmoblastos expresan antígenos del HHV-8 en la IHQ (antígeno latente nuclear tipo-1). Otras veces, los plasmoblastos se ubican en forma aislada entre los folículos y, en ocasiones, forman verdaderos infiltrados (microlinfomas). En otros casos, como ya se dijo, son verdaderos linfomas plasmoblásticos (LPB) asociados en su patogenia con el HHV-8⁷. En este sentido, los pacientes HIV positivos con EC tienen 15 veces más riesgo de desarrollar un LNH en comparación con la población HIV positiva, pero sin EC¹⁵.

Las técnicas de imágenes como la TC o la resonancia magnética nuclear ayudan al diag-

nóstico mostrando la localización, número y tamaño de las adenopatías afectadas, sobre todo teniendo en cuenta que la localización más frecuente es a nivel del mediastino. El diagnóstico definitivo se obtiene por la biopsia de ganglio como se realizó en los dos casos que se describen¹⁹.

Un aspecto importante y frecuente es la asociación de EC y SK en pacientes HIV positivos. Ambas enfermedades se asocian en su patogenia con el mismo virus (HHV-8) y la IL-6 tiene marcada actividad angiogénica y está aumentada en ambas entidades. El antígeno nuclear tipo-1 de HHV-8 se identifica tanto en las células fusiformes del SK como en las linfoides de la EC. Ambas neoplasias pueden coincidir en la misma biopsia ganglionar^{20,21}. En dos revisiones sistemáticas de la literatura, ambas enfermedades coexistieron en 72% y 54% de los pacientes respectivamente^{22,23}.

La extirpación quirúrgica lo más radical posible es el tratamiento de elección en las formas localizadas de la EC hialino-vascular. En estos casos, la extirpación del ganglio es diagnóstica además de terapéutica, ya que todos los síntomas y alteraciones de laboratorio desaparecen tras la exéresis del tumor. Por el contrario, las formas de EC plasmocelular recidivan con frecuencia y derivan en una forma multicéntrica, falleciendo el enfermo en pocos meses¹⁸. Para la variante de ECM se utilizan rituximab y diferentes esquemas de quimioterapia como vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y corticoides (CHOP). En pacientes HIV positivos, la TARGA está indicada a pesar de que muchos pacientes bajo TARGA con carga viral indetectable han desarrollado ECM. Una revisión sistemática de la literatura publicada que incluyó 48 pacientes HIV positivos con ECM mostró que 64% recibían TARGA al momento del diagnóstico de la ECM²⁴. En otra serie que incluyó 55 pacientes HIV positivos con ECM, 24 (44%) se encontraban bajo TARGA al momento del diagnóstico de la neoplasia y 20 de estos (93%) tenían carga viral < de 400 copias/uL²⁵. También se han descritos casos de pacientes con ECM que empeoraron la sintomatología de la neoplasia con la introducción de la TARGA^{26,27}. Diversos autores sugieren que los pacientes con ECM asociada al HIV, deben recibir TARGA con rituximab, asociado o no con etopósido^{23,27}. Este esquema

terapéutico suele limitar la caída de los linfocitos T CD4+ asociada con la poliquimioterapia y la reactivación del SK por el tratamiento. La profilaxis de infecciones oportunistas está indicada en aquellos pacientes con bajos recuentos de CD4+ o en aquellos en los que estos declinan por la quimioterapia²⁶. De acuerdo con el posible papel de los agentes virales y la patogénesis de la EC para su tratamiento se han prescrito fármacos antivirales contra HHV-8, como ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet^{23,27}.

Declaraciones:

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declaran medios de financiación del trabajo realizado.

REFERENCIAS

1. Castleman B, Iverson L, Pardo Menendez V. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-30. doi.org/10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822:AIDCN-CR2820090430>3.0.CO;2-4.
2. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-83. doi: 10.1002/1097-0142 (197203)29:3<670::aid-cn-cr2820290321>3.0.co;2-#.
3. 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. doi: 10.1200/JCO.1985.3.9.1202.
4. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1985; 16: 162-72.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-9. doi: 10.1126/science.7997879.
6. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1995; 86: 1276-80.
7. 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.
8. Cacciari V, Arra A, D'Alessandro D, Errea S, Kohan D, Elsner B, Benetucci J. Enfermedad de Castleman e Infección por HIV. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Actualizaciones en SIDA e Infectología*. 2015; 23: 33-41.
9. Cronin DMP, Warnke RA. Castleman disease. An update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 236-46.
10. Martin JM, Bell B, Ruether BA. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) of hyaline vascular type: clinical heterogeneity with immunohistologic uniformity. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 439-46.
11. Sevilla-Lizcano DB, Frias-Soria CL, Ortiz-Hidalgo C. Enfermedad de Castleman. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico de treinta y nueve casos. *Gac Med Mex* 2017; 153: 550-8.
12. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymphonode hypoplasia. A comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992; 5: 525-30.
13. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 346-64.
14. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranel J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61-7.
15. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral

- load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069-73.
16. Izuchukwu IS, Tourbaf K, Mahone MC. An unusual presentation of Castleman's Disease: a case report. *BMC Infect Dis* 2003; 3: 20. doi: 10.1186/1471-2334-3-20.
 17. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20: 636-47.
 18. Del Villar Salazar B. Enfermedad de Castleman localizada en región cervical. *Rev Med La Paz* 2014; 20: 44-8.
 19. Walter JF, Rottenberg RW, Cannon WB, Sheridan LA, Pizzimenti J, Orr JT. Giant mediastinal lymph node hyperplasia (Castleman's disease): angiographic and clinical features. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130: 447-50.
 20. Brousset P, Cesarman E, Meggetto F, Lamant L, Delsol G. Colocalization of the viral interleukin-6 with latent nuclear antigen-1 of human herpesvirus-8 in endothelial spindle cells of Kaposi's sarcoma and lymphoid cells of multicentric Castleman's disease. *Human Pathology* 2001; 32: 95-100.
 21. Frizzera G, Kaneko Y, Sakurai M: Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions. *Leukemia* 1989, 3:1-5
 22. 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: 25-35
 23. Bower M. How I treat HIV associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116: 4415-21.
 24. Nareash 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. A Fowler A, Collins L, de Ruiter A, Whitaker S, Kulasegaram R, Bradbeer C. Multicentric Castleman's disease in a patient with HIV. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 63-64
 26. Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, Gorgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2006; 85: 185-7.
 27. Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008; 9: 336-88.

RESUMEN

La enfermedad de Castleman (EC) es un proceso linfoproliferativo poco frecuente que se caracteriza por hiperplasia de los ganglios linfáticos. Existen dos variedades histológicas bien diferenciadas la hialino-vascular y la plasmocelular, que a su vez pueden ser localizadas o multicéntricas. La forma hialino-vascular suele ser asintomática y localizada en mediastino mientras que la plasmocelular se presenta frecuentemente con signo-sintomatología sistémica y suele ser difusa o multicéntrica. En el contexto de la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la EC se asocia en su patogenia a la infección por el herpes virus humano tipo-8 (HHV-8). La mayoría de los casos corresponden a la variante hialino-vascular (80/90%) en tanto un pequeño porcentaje (10/20%) son de la variante plasmocelular. En algunos pacientes, el patrón histopatológico puede ser mixto. Se describen dos casos de enfermedad de Castleman multicéntrica HHV8- positiva en pacientes con enfermedad HIV/SIDA.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman, HHV-8, HIV/SIDA