

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA Y TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTE HIV POSITIVO

IARA I. ZLOTOGWIAZDA¹, CINTHIA S. LEONE¹, MARÍA A. CUBA², VIVIANA A. AMADO¹,
PAULA CELSO¹, FRANCISCO FERRONATO³, SALVADOR ROMAY¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Hematología, ³Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano

Dirección postal: Iara Zlotogwiazda, Av. Monroe 2861 7° C, 1430 Buenos Aires, Argentina

E-mail: iaruzloto@gmail.com

Recibido: 20-X-2022

Aceptado: 9-XI-2022

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 40 años, HIV positivo con regular adherencia al tratamiento, que consultó por episodios febriles intermitentes de dos años de evolución, agregando en los últimos dos meses dolor abdominal difuso progresivo y adenomegalias generalizadas indoloras. En el laboratorio presentó pancitopenia, coagulopatía, hipoalbuminemia y reactantes de fase aguda aumentados. La tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis únicamente evidenció hepato-esplenomegalia y adenomegalias generalizadas. Se realizaron múltiples exámenes microbiológicos, incluyendo cultivos para *Mycobacterium* sp. de distintas muestras, todos con resultados negativos, a excepción de la RT-PCR para VHH-8. Se tomó biopsia escisional de ganglio iliaco izquierdo con hallazgos compatibles con enfermedad de Castleman. A pesar de reiniciar terapia antirretroviral, la sintomatología progresó, iniciando tratamiento con corticoides y ganciclovir. Luego de una semana, desarrolló falla multiorgánica y anasarca, que contraindicaron los fármacos iniciados. Se realizó nueva TC de tórax que mostró infiltrados con patrón en árbol en brote en lóbulo superior derecho asociado a derrame pleural bilateral, y a nivel abdominal, progresión de hepato-esplenomegalia y ascitis. Pasó a unidad de cuidados intensivos 48 horas después por falla hepática fulminante. El paciente falleció en pocas horas. Se recibió *postmortem* el cultivo del aspirado traqueal positivo para *Mycobacterium tuberculosis* y la punción-biopsia hepática

con granulomas no necrotizantes. Nuestro objetivo es remarcar la importancia de pesquisar tuberculosis activa en nuestro país frente a la sospecha de enfermedad de Castleman antes de iniciar tratamiento, y resaltar que la TBC también puede presentarse como complicación infecciosa elevando la morbimortalidad.

Palabras clave: enfermedad de Castleman, Tuberculosis, HIV, herpes simple, fiebre de origen desconocido

Abstract

Multicentric Castleman disease and tuberculosis in HIV positive patient

We present the case of a 40-year-old man, HIV positive with regular adherence to treatment, who consulted for intermittent febrile episodes during a two-years period, progressive diffuse abdominal pain and painless generalized lymphadenopathy in the last two months. Laboratory analysis showed pancytopenia, altered coagulation tests, hypoalbuminemia, and increased acute phase reactants. Computed tomography (CT) of the chest, abdomen and pelvis revealed hepato-splenomegaly and generalized lymphadenopathy. Multiple microbiological tests were performed, including cultures for *Mycobacterium* sp. from different samples, with negative results, except for the RT-PCR for HHV-8. An excisional biopsy of the left iliac lymph node was taken with findings compatible with Castleman's disease. Despite restarting

antiretroviral therapy, the symptoms progressed, starting treatment with steroids and ganciclovir. After a week, he developed multiple organ failure and anasarca, which contraindicated the drugs previously started. A new CT of the chest showed infiltrates with a tree-in-bud pattern in the right upper lobe with bilateral pleural effusion, and at the abdominal level, progression of hepatosplenomegaly and ascites. He was transferred to the intensive care unit 48 hours later due to fulminant hepatic failure. The patient died within a few hours. Postmortem received culture results of the tracheal aspirate were positive for tuberculosis (TB) and the histopathology of the liver biopsy showed non-necrotizing granulomas. Our objective is to highlight the importance of screening for active TB, in our country, when Castleman's disease is suspected, before starting treatment, and to stand out that TB can also present as an infectious complication, increasing morbidity and mortality.

Key words: Castleman's disease, tuberculosis, HIV, herpes simplex, fever of unknown origin

La enfermedad de Castleman fue descrita por primera vez en 1956 por Benjamin Castleman como una linfadenopatía única con tejido linfoide hiperplásico y centros germinales hialinizados. Esta entidad hoy se conoce como enfermedad de Castleman unicéntrica. Existen distintos perfiles histopatológicos: vascular-hialino, de células plasmáticas, o mixto. Se denomina enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) cuando el proceso linfoproliferativo policlonal afecta múltiples ganglios linfáticos. Cursa con síntomas inflamatorios con manifestaciones clínicas variables en el contexto de una expresión aumentada de interleukina-6 (IL-6). La ECM puede ser idiopática o asociarse al virus herpes humano 8 (VHH-8)¹.

La prevalencia de VHH-8 es mayor en la población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), demostrándose una relación causal entre la infección por VHH-8 y la ECM en las personas HIV positivas. Su fisiopatología se atribuye principalmente a la replicación del VHH-8 en plasmoblastos de centros germinales, donde induce la expresión de IL-6 viral, que estimula a su vez la producción endógena de IL-6 humana. Existen otros mediadores inflamatorios involucrados en los mecanismos de daño, como la interleukina-1, la interleukina-10, el factor de necrosis tumoral alfa, y el

factor de crecimiento del endotelio vascular, entre otros².

El curso clínico típico de la ECM asociada a VHH-8 es recidivante-remitente, con episodios de síntomas inflamatorios tipo B, citopenias, hepato-esplenomegalia y poliadenopatías no dolorosas, asociados a una alta carga viral y niveles de IL-6 séricos³.

Un estudio retrospectivo de Venkataraman y col. sobre los hallazgos en las biopsias de médula ósea de personas con ECM, demostró predominio de plasmocitosis reactiva. Si bien la mayoría presenta citopenias periféricas, la médula ósea suele encontrarse hiper celular o normocelular, salvo en aquellos que estén recibiendo terapias citotóxicas⁴.

La ECM activa no tratada a menudo es fatal como resultado de falla multiorgánica, principalmente por complicaciones infecciosas. No existen criterios estandarizados para definir el inicio del tratamiento. La decisión terapéutica podría basarse en la combinación de: hallazgos histopatológicos compatibles, ADN viral de VHH-8 detectable en plasma, presencia de síntomas B y la gravedad del cuadro clínico.

Si bien la terapia antirretroviral de gran actividad (TARV) suele ser insuficiente para el control sintomático, está indicada en todos los pacientes con ECM con infección por HIV⁵. La asociación de otras estrategias terapéuticas dependerá de la disponibilidad y el estado clínico del paciente. Las opciones incluyen: glucocorticoides sistémicos, terapia antiviral contra VHH-8, rituximab asociado o no a quimioterapia y terapias dirigidas (tocilizumab, siltuximab).

Entre los diagnósticos diferenciales de la ECM incluidos en la definición de la ECM idiopática se encuentra la tuberculosis (TBC)⁶. La TBC continúa siendo un grave problema de salud pública en América Latina, notificándose en Argentina una incidencia de 24 casos por 100 000 habitantes en 2020⁷. El cultivo continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico. En muestras sólidas, las típicas lesiones tuberculosas se caracterizan por la formación de granulomas caseosos que pueden no estar presentes en pacientes inmunocomprometidos.

La ECM y la TBC diseminada pueden cursar con síntomas y hallazgos histopatológicos similares, si bien la prevalencia, la morbimortalidad y el tratamiento difieren. Ambas entidades clí-

nicas pueden coexistir en cualquier estadio, elevando la morbimortalidad.

Caso clínico

Hombre de 40 años, HIV positivo con regular adherencia al tratamiento (carga viral 4500/mm³ y CD4 70/mm³ del año previo), consultó por fiebre intermitente de dos años de evolución que no respetaba patrón horario y cedía transitoriamente con antiinflamatorios no esteroideos. Agregó en los últimos dos meses dolor abdominal difuso y progresivo con predominio en hemiabdomen superior, no relacionado con la ingesta, y adenomegalias generalizadas duro-elásticas móviles indoloras.

El laboratorio de ingreso evidenció pancitopenia (hematocrito 26%, leucocitos 3100/mm³, plaquetas 64 000/mm³), tiempo de protrombina de 59% que corregía con adición de factores de la coagulación, albúmina de 2,4 g/dl y reactantes de fase aguda francamente aumentados (eritrosedimentación mayor a 160 mm/hora, proteína C reactiva 207 mg/dl, ferritina 2166 ng/dl). La tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis mostró únicamente hepato-esplenomegalia y adenomegalias generalizadas, sin lesiones pulmonares.

Se decidió su internación y se realizaron pruebas de autoinmunidad, cultivos séricos para gérmenes comunes, *Mycobacterium* sp. y hongos, método Xpert MTB/RIF en esputo y serologías para virus hepatotropos. El resultado de estos estudios fue negativo, a excepción de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para VHH-8 que resultó positiva.

Se realizó punción de médula ósea con citometría de flujo sin hallazgos compatibles con proceso linfoproliferativo, y biopsia de la misma que presentó plasmocitosis reactiva, sin evidencia de hemofagocitosis, con cultivos negativos. Se tomó biopsia escisional de ganglio iliaco izquierdo, en el que se informaron sectores con una proliferada trama vascular, con vasos de paredes hialinizadas cercanos al centro folicular, sugiriendo descartar enfermedad de Castleman.

A pesar de reiniciar TARV, persistió con múltiples registros febriles diarios y aumentaron rápidamente la distensión y el dolor abdominal. Continuó internado durante un mes, realizándose ecografía abdominal, donde destacaba la creciente esplenomegalia (170 mm × 10 × 5 mm), Doppler espleno-portal sin evidencia de hipertensión portal, videoendoscopia alta con presencia de gastritis crónica no atrófica confirmada por biopsia, videocoloscopia, fondo de ojo y ecocardiograma Doppler que no presentaron hallazgos patológicos.

Luego de 3 semanas de internación, inició tratamiento para ECM asociada a VHH-8 con ganciclovir y corticoides, dada la contraindicación de rituximab por linfopenia grave. Evolucionó con falla multiorgánica y anasarca en un lapso menor a una semana, contraindicando el tratamiento iniciado. En este contexto se realizó nueva TC de tórax, abdomen y pelvis la cual presentó a nivel pulmonar infiltrados intersticiales, peribroncovasculares y septales bilaterales con sectores en lóbulos superior derecho donde adquiere configuración de árbol en brote y derrame pleural bilateral, y a nivel abdominal, aumento marcado de la hepato-esplenomegalia asociado a ascitis.

A las 48 horas de su suspensión, presentó falla hepática fulminante y se trasladó a unidad de cuidados intensivos. Se realizó aspirado traqueal y luego de soporte transfusional se obtuvo una biopsia hepática por punción. El paciente falleció a las pocas horas. Se recibió *postmortem* el cultivo del aspirado traqueal positivo para *Mycobacterium tuberculosis* y la punción-biopsia de hígado con granulomas no necrotizantes y el resto del parénquima conservado (Figs. 1 y 2).

Este trabajo fue realizado en consonancia con los principios redactados en el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki). Familiares del paciente firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Figura 1 | Biopsia ganglio iliaco izquierdo: H&E 400x Hallazgos sugestivos de enfermedad de Castleman. Sectores con una rica y proliferada trama vascular con vasos de paredes hialinizadas en cercanía a centro folicular.

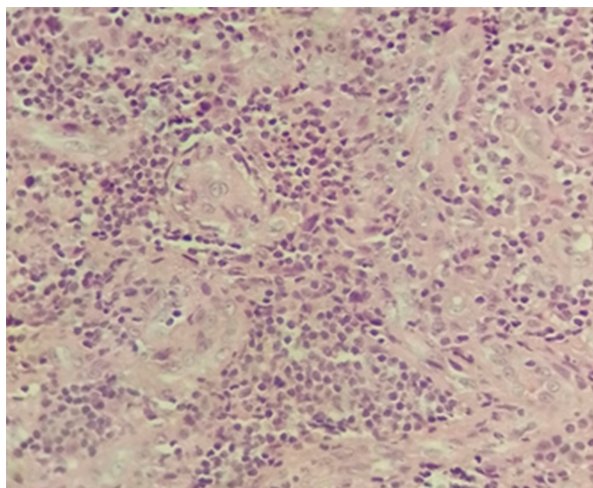
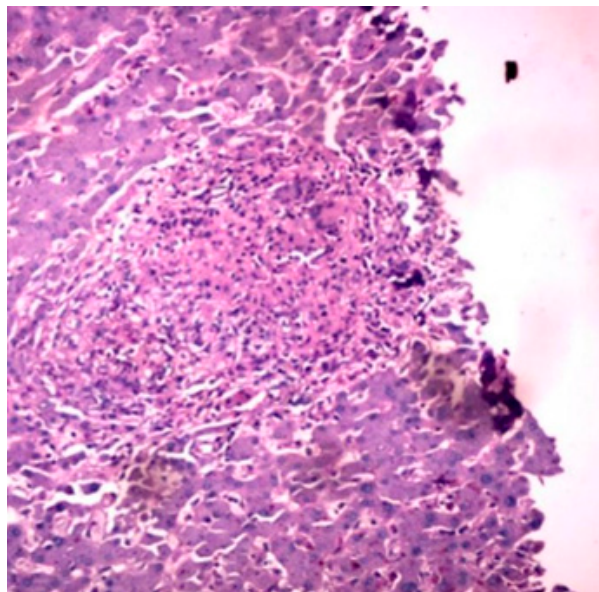


Figura 2 | Punción-biopsia hepática: H&E 100x Parénquima hepático con granuloma no necrotizante



Discusión

Los hallazgos típicos en los episodios inflamatorios transitorios son la fiebre y el aumento marcado de reactantes de fase aguda, asociados a citopenias, poliadenopatías y hepato-esplenomegalia. Son frecuentes en los pacientes infectados por el HIV⁸. La mayoría permanecen sin diagnóstico etiológico dada la resolución espontánea del cuadro y la poca especificidad de los síntomas. La presencia de citopenias puede ser propia de la infección por el HIV en estadios avanzados, o resultado de otras infecciones o enfermedades concomitantes. Las poliadenopatías y la esplenomegalia se presentan tanto en los procesos linfoproliferativos reactivos como en enfermedades autoinmunes y neoplásicas.

El abordaje clínico de este cuadro requiere descartar, en primer lugar, las enfermedades más prevalentes por edad, sexo y procedencia. En nuestro medio, la TBC sigue siendo una enfermedad endémica que representa la principal causa de muerte por un agente infeccioso y exige un esfuerzo diagnóstico dado su amplio espectro clínico y su alta morbimortalidad, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos⁷. Fajgenbaum y

col., en una colaboración internacional de médicos y patólogos, publicaron en 2017 los criterios diagnósticos de ECM idiopática, que exigen descartar otros diagnósticos que simulan clínica e incluso histopatológicamente la ECM, dentro de ellas, la TBC⁶.

Recientemente se han publicado dos reportes de casos, uno en 2019 por la Sociedad de Hematología Japonesa y otro en 2022 por la Sociedad Peruana de Medicina Interna, ambos de pacientes inmunocompetentes, que fueron diagnosticados erróneamente con ECM idiopática a partir del cuadro clínico y la histopatología^{9, 10}. Estudios posteriores sobre esas mismas muestras demostraron infección activa por *M. tuberculosis*.

En el caso de nuestro paciente, sospechamos ECM asociada a VHH-8, diagnóstico apoyado por el curso y las características clínicas, la histopatología compatible con ECM, la presencia de ADN viral de VVH-8 en plasma y la coinfección con HIV. La evolución tórpida final con falla multiorgánica obliga a pensar en complicaciones de la ECM, principalmente infecciosas.

El crecimiento de *M. tuberculosis* en el cultivo del aspirado traqueal confirma la TBC pulmonar activa y es compatible con el rápido deterioro clínico del final del cuadro. Dada la negatividad para este germen en todos los cultivos y PCR realizados con anterioridad y la evolución lenta de la enfermedad con remisiones de la misma en ausencia de tratamiento antimicrobiano, es improbable que nuestro paciente presentara una TBC activa desde el inicio de los síntomas. Tanto el estado de inflamación generalizada, como las altas dosis de corticoides recibidas, pueden explicar la reactivación de una TBC latente o la mayor susceptibilidad a la infección de *ново* intrahospitalaria.

Como conclusión, remarcamos la importancia de descartar TBC activa en pacientes con sospecha de enfermedad de Castleman en nuestro medio antes de iniciar tratamiento, y considerar que también puede presentarse como una complicación infecciosa con elevada morbimortalidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020; 135: 1353-64.
2. Barozzi P, Luppi M, Masini L, et al. Lymphotropic herpes virus (EBV, HHV-6, HHV-8) DNA sequences in HIV negative Castleman's disease. *Clin Mol Pathol* 1996; 49: M232-5.
3. Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 294-306.
4. Venkataraman G, Uldrick TS, Aleman K, et al. Bone marrow findings in HIV-positive patients with Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 651-61.
5. Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32: 75-88.
6. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129: 1646-57.
7. Ministerio de Salud de Argentina. Dirección de respuesta al VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Año V – Marzo 2022. Boletín N°5: Tuberculosis y lepra en la Argentina. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-5-tuberculosis-y-lepra-en-la-argentina>; consultado septiembre 2022.
8. Jegerlehner S, Rauch A, Novak U. Recurrent inflammatory flares in HIV-infected patients: Consider Castleman disease! *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017; 5:2324709617725094.
9. Ide M, Yokoyama T, Ogino T. Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features. *Int J Hematol* 2019; 109: 245-6.
10. Niño-Morin E, Sánchez-Morillos D, Barreda-Celis R. Enfermedad de Castleman versus tuberculosis generalizada: un caso de fiebre de origen desconocido. *Rev Soc Per Med Int* 2022; 35:19-22.