Síndrome de POEMS incompleto asociado a enfermedad de Castleman multicéntrica y amiloidosis

Incomplete POEMS syndrome with multicentric Castleman's disease and amyloidosis

doi.org/10.23938/ASSN.0041

P. González de la Aleja, M. García-Navarro, R. Sánchez-Martínez, J. M. Ramos

RESUMEN

La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo atípico de causa desconocida, caracterizado por crecimiento ganglionar hiperplásico no clonal. Actualmente se reconocen dos formas de presentación clínica, una localizada y otra multicéntrica, y cuatro variantes histopatológicas. Clínicamente se caracteriza por linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia. fiebre y sudoración nocturnas.

La EC puede presentar pancitopenia grave y fallo multiorgánico, evolucionar a linfoma y, en algunas ocasiones, asociarse a síndromes paraneoplásicos como el síndrome de POEMS. Las asociaciones de estas dos entidades han sido ampliamente descritas en la literatura actual, aunque su asociación con amiloidosis es menos frecuente y descrita como casos clínicos aislados. Presentamos un caso clínico con esta triple asociación: EC, POEMS y amiloidosis.

Palabras clave. Síndrome de POEMS. Enfermedad de Castleman. Amiloidosis.

ABSTRACT

Castleman's disease (CD) is an atypical lymphoproliferative disorder of unknown cause, characterized by non-clonal nodal hyperplastic growth. Two forms of clinical presentation are currently recognized, one localized and the other multicentric, and four histopathologic variants. It is characterized by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, fever and night sweats

CD may present severe pancytopenia, multi-organ failure, lymphoma evolution and it can sometimes be associated with paraneoplastic syndromes such as POEMS syndrome. Associations of these two entities have been widely described in the current literature, although its less common association with amyloidosis is described as isolated clinical cases. We report a case with this triple association: EC, POEMS and amyloidosis

Keywords. POEMS syndrome. Castleman's disease. Amyloidosis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (3): 475-478

Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). Alicante (España).

Recepción: 16/09/2016 Aceptación provisional: 17/04/2017 Aceptación definitiva: 21/06/2017

Correspondencia:

Dra. Pilar González de la Aleja Servicio de Medicina Interna Hospital General Universitario de Alicante Pintor Baeza, 10 03010 Alicante. España Email: piluca8826@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC), también conocida como hiperplasia ganglionar angiofolicular, hiperplasia linfoide gigante, hamartoma linfoide o linforreticuloma folicular, es un trastorno linfoproliferativo atípico de causa desconocida caracterizado por crecimiento ganglionar hiperplásico no clonal^{1,2}. La EC se caracteriza por una proliferación alterada de las células B dependiente de interleuguina (IL) 6, en la gue parecen implicados agentes virales, particularmente el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8)3. Actualmente se reconocen dos formas de presentación clínica: localizada y multicéntrica, y cuatro variantes histopatológicas: hialino-vascular, plasmocelular, mixta y plasmablástica. Clínicamente se caracteriza por linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, fiebre v sudoración nocturnas.

La EC puede presentar pancitopenia grave, fallo multiorgánico, evolución a linfoma y, en algunas ocasiones, asociarse a síndromes paraneoplásicos como el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos)^{1,2}. La EC es uno de los criterios que ayudan al diagnóstico del síndrome de POEMS3. Las asociaciones de estas dos entidades han sido ampliamente descritas en la literatura actual, aunque su asociación con amiloidosis, es menos frecuente y descrita como casos clínicos aislados⁴⁻¹⁰. Presentamos un caso clínico con esta triple asociación, EC, POEMS y amiloidosis.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 37 años de edad que consultó por cuadro de astenia y pérdida de peso de aproximadamente seis meses de evolución. El paciente comenzó, un año previo a su evaluación, con edemas en miembros inferiores y disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Tres meses después asoció cuadro de artralgias, de predominio matutino y, finalmente, tres días antes de la evaluación en consultas externas comenzó con dolor y distensión abdominal, con sensación de

plenitud precoz. A la exploración física destacaba adenopatías axilares y laterocervicales de menos de 1 cm, no dolorosas, hepatomegalia a 2 cm del reborde costal y un discreto aumento de ambas glándulas mamarias. La exploración neurológica fue normal, no refiriendo parestesias, ni otros datos sugerentes de polineuropatía.

El hemograma y la bioquímica elemental era normal. En el proteinograma se evidenciaba una banda electroforética en beta de 5,5% (Fig. 1a). En el estudio de orina de 24 h mostró proteinuria de 560 mg/24h. En la inmunoelectroforesis en sangre y orina destacaba una banda monoclonal de baja intensidad IgA/lambda (IgA 629 mg/dL v lambda 971 mg/dL). La serología de virus hepatotropos (hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C) y VIH fue negativa. La b2-microglobulina fue de 3722 µg/L y los marcadores tumorales normales (CEA 0,40 ng/mL, PSA 0,21 ng/mL). La prueba de Mantoux y el Quantiferon-TB también resultaron negativos. Las pruebas hormonales mostraban un hipotiroidismo primario (TSH 10,59 mU/L; T4L 0,90 ng/dL), hipogonadismo secundario (testosterona 2.11 ng/mL) e hipocortisolismo (cortisol basal matutino 6,8 µg/dL, DHEA-S 0,7 µg/mL y ACTH 127,3 pg/mL; test de estimulación con 250 µg de ACTH sin respuesta: 10,2 µg/dL de cortisol basal, 11,2 µg/dL a los 30 minutos y 10 μg/dL a los 60). La autoinmunidad mostró positividad para anti-Sm (41 CU), anti-U1RN (232 CU) y anti-Ro 52 (124 CU) siendo el resto negativa. Reevaluando al paciente, este no presentaba clínica compatible con síndrome seco ni colagenopatía.

En la tomografía computarizada solicitada se apreciaban múltiples lesiones esclerosas óseas (columna dorso lumbar (Fig. 1b) y huesos pélvicos, calota, base de cráneo (Fig. 1c), costales, en esternón, y de forma bilateral en clavículas, escápulas, fémur y húmeros), esplenomegalia de 14,5 cm, numerosas adenopatías en cadenas ganglionares cervicales, axilares-retropectorales, ilíacas externas e inguinales bilaterales, con engrosamiento cortical, hiperdensas y < 1 cm de diámetro. Ante estos hallazgos el paciente fue derivado a consultas externas de Medicina Interna para continuar con el estudio y seguimiento.

Tras la evaluación clínica y de las pruebas iniciales, y ante la sospecha de proceso asociado a gammapatía monoclonal, se ampliaron las exploraciones complementarias. El aspirado de médula ósea mostró una hipercelularidad con un 5 a 6% de células plasmáticas (75 % de ellas con atipias) con inmunohistoquímica compatible con gammapatía monoclonal de significado incierto. La biopsia de la adenopatía mostró folículos y centros germinales atróficos con material hialino e imágenes de mantos en capas de cebolla compatible con EC (Fig. 1d). Se identificó

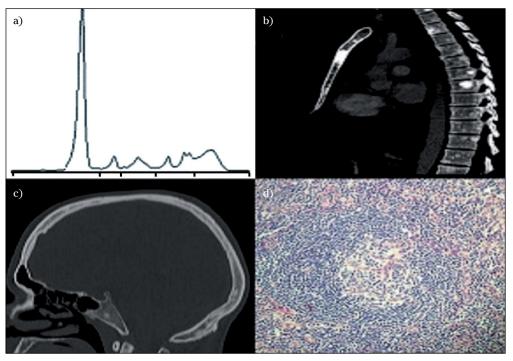


Figura 1. a) Banda monoclonal beta en el espectro electroforético. **b)** TAC torácico con lesiones esclerosas óseas. **c)** TAC craneal con lesiones esclerosas óseas. **d)** Biopsia de ganglio linfático con folículos y centros germinales atróficos con material hialino e imágenes de mantos en capas de cebolla.

amiloide intra y extra ganglionar, siendo la proteína A negativa. La inmunohistoquímica para VHH-8 fue negativa. Ante la presencia de amiloide en la biopsia de ganglio se realizaron una biopsia de grasa subcutánea, que resultó positiva para amiloide, y una biopsia rectal, negativa para el mismo, sin otros datos de afectación por amiloidosis sistémica. La proteína sérica amiloide A (SSA) fue de 41,60 mg/L (normal < 10 mg/L). La resonancia magnética cardiaca no mostraba datos de infiltración amiloide, únicamente un leve derrame pericárdico. La ecocardiografía resultó normal, sin datos de hipertensión pulmonar.

Ante la EC multicéntrica y los hallazgos de afectación ósea esclerosa y la endocrinopatía compatible con síndrome de POEMS se completaron las exploraciones previas con un electromiograma y potenciales evocados, que resultaron normales, un fondo de ojo que objetivaba papiledema bilateral, y la determinación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) elevada (1590 pg/mL), siendo el diagnóstico final de síndrome de POEMS incompleto asociado a EC hialina vascular con amiloidosis asociada. Se

inició tratamiento con rituximab, ciclofosfamida y dexametasona (RCD) con respuesta parcial tras 5 ciclos, realizándose aféresis y segunda línea con siltuximab.

DISCUSIÓN

Existen pocos casos comunicados en la literatura de EC asociada a amiloidosis. La amiloidosis asociada a EC suele ser una amiloidosis AA o secundaria. La amiloidosis AA se asocia a fenómenos inflamatorio de enfermedades crónicas. Puede afectar a diferentes órganos y generalmente es sistémica. La principal manifestación es el síndrome nefrótico^{4,8-10}. En nuestro caso el paciente tenía proteinuria en rango no nefrótico. Y puede observarse depósitos de amiloide en la muestra de biopsia en la que se diagnóstica la EC⁴. En la patogenia de la amiloidosis AA asociada a EC se ha postulado el papel de la citoquina IL-6, presen-

te en elevadas cantidades en los centros germinales de los nódulos linfáticos, como responsable de la aparición de proteínas reactantes de fase aguda que conllevarían depósitos amiloideos⁴⁶. En la EC localizada, varios autores han mostrado la mejoría de la amiloidosis después de la resección de la masa linfoide⁶. Así, en la EC multicéntrica, parece que el control del estado inflamatorio mejora el curso de la amiloidosis⁷, si bien se han utilizado fármacos como toziluzumab que bloquen la acción del receptor soluble de la IL6⁸, el rituximab con su efecto anti CD20⁹ y la colchicina con un efecto antiinflamatorio¹⁰.

Para confirmar el diagnóstico de síndrome POEMS se requiere la conjunción de dos criterios mayores mandatorios (polineuropatía desmielinizante y gammapatía monoclonal), un criterio mayor (EC y/o lesiones esclerosas óseas) y un criterio menor (elevación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), organomegalia, aumento del volumen extravascular, endocrinopatía, cambios en la piel, papiledema, trombocitosis/policitemia). El paciente únicamente presentaba uno de los dos criterios mayores mandatorios, ya que solo pudo confirmarse gammapatía monoclonal y no polineuropatía desmielinizante. Presentaba además elevación del VEGF. Se diagnosticó de una forma incompleta de POEMS, asociado a EC diseminada y amiloidosis. La forma incompleta de POEMS está descrita en la literatura en pacientes con EC, considerándose una EC variante de POEMS cuando no existe polineuropatía o componente monoclonal pero presenta otras manifestaciones de POEMS1.

En conclusión, la EC y el POEMS son entidades clínicas relacionadas (hasta en un 30% en una serie de casos)¹ que puede asociarse de forma excepcional con una amiloidosis AA secundaria al proceso inflamatorio asociado.

BIBLIOGRAFÍA

- DISPENZIERI A. POEMS syndrome update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2014; 89: 214-223.
- Gracia-Ramos AE, Cruz-Domínguez M del P, Vera-Lastra OL. Multicentric hyaline vascular Castleman's disease: a POEMS type variant. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51: 464-467.
- NICOLI P, FAMILIARI U, BOSA M, ALLICE T, METE F, MOROTTI A, et al. HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: early and sustained complete remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi sarcoma. Int J Hematol 2009; 90: 392-396
- CARO-CUENCA MT, ORTEGA-SALAS R, ESPINOSA-HERNÁNDEZ M. RENAL AA amyloidosis in a Castleman's disease patient. Nefrologia 2012; 32:699-700.
- BESTARD MATAMOROS O, POVEDA MONJE R, IBERNON VILARÓ M, CARRERA PLANS M,. GRINYÓ BOIRA JM, Amiloidosis secundaria (AA) asociada a tumoraciones benignas. Nefrologia 2008; 28: 93-98.
- 6. Verbrugghe W, Maes BD, Knockaert DC. Localised plasma-cell type Castleman's disease and AA-amyloidosis cured by resection. A case report and review of the literature. Acta Clin Belg 2005; 60:22-27.
- IBRAHIM K, MAGHFOOR I, ELGHAZALY A, BAKSHI N, MOHAMED S, ALJURF M. Successful treatment of steroid refractory autoimmune thrombocytopenia associated with Castleman disease with anti-CD-20 antibody (rituximab). Hematol Oncol Stem Cell Ther 2011; 4: 100-102.
- IJIMA T, HOSHINO J, SUWABE T, SUMIDA K, MISE K, KAWADA M, et al. Tocilizumab for AA Amyloidosis after treatment of multicentric Castleman disease with steroids, chemotherapy and rituximab for over 20 years. Intern Med 2015; 54:3215-3219.
- GADUPUTI V, TARIQ H, BADIPATLA K, IHIMOYAN A. Systemic reactive amyloidosis associated with Castleman's disease. Case Rep Gastroenterol 2013; 7:476-481.
- Paydas S, Paydas S, Ergin M. Colchicine therapy in amyloidosis related with plasmacytic Castleman disease presenting with nephrotic syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl 2015; 26:992-995.