Comunicación breve

Enfermedad de Castleman. Reporte de 14 casos de 1990-2002 en el "Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia", dos con presentación inusual y revisión de literatura

Eduardo Fiedler-Velásquez[1], Charles Gourzong- Taylor[2], Pedro Goyenaga-Hernández[2], Jairo López-Castro[1]

Resumen

La enfermedad de Castleman (hamartoma linfoideo, linfoma gigante benigno, hiperplasia angiofolicular de los nódulos linfáticos) es un transtorno linfoproliferativo raro, de curso usualmente benigno de etiología desconocida y pobremente entendido. Resulta de un crecimiento no regulado del tejido linfático y puede manifestarse clínicamente en 2 formas, localizada y diseminada o multicéntrica, con 3 variantes histopatológicas, vascular hialino, plasmocelular y mixto o transicional. Usualmente la forma vascular hialina tiene una evolución clínica benigna manifestada solamente por adenopatías, en cambio, la forma plasmocelular o mixta puede manifestar alteraciones físicas y de laboratorio, tales como fiebre, pérdida de peso, anemia e hiperglobulinemia. Las 2 últimas condiciones clínicas pueden resultar en transformación maligna similar al linfoma de Hodgkin. Revisamos la base de datos del Servicio de Patología de nuestro hospital y encontramos 14 casos reportados desde enero de 1990 hasta enero del 2002, 2 mostraron presentación inusual.

Descriptores: enfermedad de Castleman, trastorno linfoproliferativo, comportamiento clínico.

Key words: Castleman¢s disease, lymphoproliferative disorder.

Recibido: *25 de febrero de 2005* ***Aceptado:*** *29 de marzo de 2005*

[1.] Servicio de Medicina Interna.
[2.] Servicio de Patología, Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia".

Abreviaturas: POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteinuria monoclonal, cambios cutáneos; HHV8, virus herpes humano 8; ICG, interleubina 6; VVC, variedad vascular hialina; EC, Enfermedad de Castleman, VH, vascular hialino; PC, plasmo celular.

Correspondencia:
Eduardo Fiedler-Velásquez
Fax: 223-3864
Ferc015@racsa.co.cr

ISSN 0001-6002/2005/47/3/137-143
Acta Médica Costarricense, ©2005
Colegio de Médicos y Cirujanos

La enfermedad de Castleman (EC) fue descrita en 1956 y desde entonces han sido publicados muchos casos de esta entidad [1]. Tiene diferentes sinónimos, incluyendo hamartoma de los ganglios linfáticos, hamartoma linfoide, hiperplasia angiofolicular de nódulos linfáticos mediastínicos, hamartoma linfoideo angiomatoso, linfoma gigante benigno, linforeticuloma folicular y linfoma benigno. De las series clínicas reportadas a la fecha, la de Keller y colaboradores es la serie más grande, con 81 casos, en la cual se determina que la enfermedad tiene un curso clínico generalmente benigno [2].

Desde el punto de vista clínico se clasifica en 2 subgrupos: enfermedad localizada y multicéntrica (diseminada). Hay 3 variantes histológicas: un 80% de los casos que se reportan pertenecen a la variedad vascular hialina y solamente un 20% corresponden a la variedad plasmocelular y otro pequeño porcentaje al tipo mixto (células plasmáticas y transicionales).

Usualmente, el paciente con tipo vascular hialino es asintomático y tiene una evolución en general benigna, pero el de tipo plasmocelular frecuentemente se asocia con síntomas sistémicos que ameritan resección quirúrgica, seguimiento estrecho e incluso hasta quimioterapia [3]. La mayoría de los pacientes en la serie de Keller[2] eran niños o adultos jóvenes cuya manifestación clínica principal era la presencia de una masa abdominal o mediastínica con algunas anormalidades de laboratorio, tales como anemia, hipoalbuminemia, eritrosedimentación elevada e hiperglobulinemia policlonal. Sin embargo, se han dado reportes que manifiestan características clínicas poco usuales, tales como en el caso de Hoor [4] en donde describe una variante mixta o transicional de la enfermedad de Castleman asociada con derrames pleurales quilosos bila-terales. En la serie de Keller [2] se reporta que las adenopatías generalmente se encuentran localizadas en el tórax (60%), cuello (14%), abdomen (11%) y axilas (4%). Sin embargo ocasionalmente se han reportado localizaciones atípicas, tales como una lesión única intracraneal descrita por Hashimoto [6]. En algunas oportunidades la EC ha sido reportada en asociación con otras patologías, entre ellas sarcoma de Kaposi [7], glomerulonefritis [8] y lupus eritematoso sistémico [9]. También se ha asociado con condiciones más atípicas tales como fenómenos trombóticos como en el caso reportado por Dhingra y colaboradores que se manifestó asociaciado con una trombosis de la vena cava superior [10], y las asociaciones descritas por Belec y Papo con síndrome POEMS [11, 12] (polineuropatía, organomegalia, endocrinopa-tía, proteinemia monoclonal y cambios cutáneos). Lo anterior demuestra que la EC es una condición clínica que representa un reto para el diagnóstico clínico, ya que además de la presentación de las adenopatías, puede tener asociaciones con múltiples condiciones que pueden hacer difícil establecer el diagnóstico. A continuación describimos una revisión de los casos encontrados en el Servicio de Patología del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia de esta entidad poco conocida. Desde enero de 1990 hasta enero del 2002 e ilustramos 2 casos clínicos de presentación inusual que se presentaron en el Servicio de Medicina Interna y de Cirugía General de este centro.

Método

Se realizó una revisión de los registros de patología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia desde enero de 1990 hasta enero del 2002 y se documentaron en ese lapso 14 casos (ver cuadro 1).

Resultados

De 4 de los 14 no se cuenta con ningún dato, excepto del sitio en donde se encontraba la adenopatía.

La enfermedad se presentó con más frecuencia en hombres (8/57.1%) que en mujeres (6/42.8%), a diferencia de lo que se reporta en la literatura médica. La edad promedio de presentación fue de 27.6 (rango 13-72), la localización más frecuente fue cervical (6.42.72) las otras localizaciones se especifican en el Cuadro 1.

El 50% de los pacientes no presentó síntomas y los principales en los otros fueron pérdida de peso y fiebre. Se reportaron enfermedades concomitantes en 3 (21.4%) de los casos, artritis reumatoide y asma bronquial en 1, obesidad en otro y el último con *Diabetes Mellitus*, hipertensión arterial e hipotiroidismo. El paciente que tenía enfermedad de Castleman y artritis reumatoide mejoró una vez se extirpó la masa.

La forma de presentación mas frecuente de la enfermedad, fue la de una adenopatía única pero en 4 de nuestros casos estas eran múltiples y/o de invasión parenquimatosa (mesenterio de colon transverso, pulmonar, pancreático e hilio hepático).

La mayoría de los casos correspondieron a la variedad vascular hialina (11/78 8.5%), seguidos de la variedad plasmocelular (2/14.2%) y por último de la variedad mixta (1/7.1%).

El tratamiento principal fue la extirpación quirúrgica en todos los casos y solamente en 1 de ellos se administró quimioterapia con ciclofosfamida, adriaminicina, vincristina y metilprednisolona debido a que hubo posterior transformación a linfoma de Hodgkin.

De los 10 casos restantes, 8 fueron dados de alta una vez que se les extirpó la masa y no se cuenta con más información. A julio del 2003 del total de todos los casos, solamente 2 pacientes tenían seguimiento clínico.

Con relación al seguimiento de los pacientes, 10 de ellos fueron seguidos en el HCG por un promedio de 3.4 años (rango 1-9). De éstos, 1 caso se encuentra catalogados como curado y 5 casos como sanos.

Presentación de casos

Caso #1

Una paciente de 17 años de edad ingresó al servicio de Medicina Interna con el antecendente que desde los 12 años cursaba con un síndrome anémico asociado a hepatoesplenomegalia y trombocitosis de hasta 1.520.000 103/uL.

El examen físico inicial demostró hepatomegalia de 4cm bajo el reborde costal derecho y esplenomegalia de mas 6cm bajo reborde costal izquierdo. Se encontraba afebril y no mostraba signos físicos de enfermedad aguda o

Cuadro 1. Características de los casos

Caso	Año	Edad	Género	Variedad Histológica	Sitio Anatómico	Síntoma principal	Enfermedad concomitante	Anormalidad laboratorio actual	Tratamiento	Seguimiento años y estado
1	1990	ND	M	VH	Inguinal derecho	ND	ND	ND	ND	ND
2	1991	ND	F	VH	Cervical	ND	ND	ND	ND	ND
3	1992	ND	F	VH	Axilar derecho	ND	ND	ND	ND	ND
4	1992	31	M	VH	Cervical derecho	Empeoramiento AR	AR, AB	Ninguna	Cirugía	9 Curación
5	1994	ND	M	VH	Cervical derecho	ND	ND	ND	ND	ND
6	1995	15	F	VH	Cervical derecho	Ninguno	Obesidad	Ninguna	Cirugía	6 Sana
7	1997	13	M	VH	Cervical derecho	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Cirugía	2 Sano
8	2000	17	F	VH	Pancreático trombocitosis	Anemia	Ninguna anemia, trombocitosis, otros, hepatomegalia, esplenomegalia	VES y PCR □	Cirugía	2 Sana
9	2001	22	F	VH	Supraclavicular derecho	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Cirugía	1 Sana
10	2001	72	M	VH	Pulmón derecho	Perdida de peso	Ninguna	Ninguna	Cirugía	ND
11	2001	56	M	VH	Supraclavicular derecho	Ninguna	Ninguna	Trombocitopenia	Cirugía	ND
12	2001	48	F	P	Mesenterio colon transverso	Dolor abdominal	DM, HTA. Hipotiroidismo	Trombocitosis, FA □	Cirugía	3 ND
13	2002	32	M	P	Hilio hepático	ND	ND	ND	ND	ND
14	2002	40	M	Mixti	Cervical izquierdo fiebre, masa, costal izquierda	Pérdida de peso,	Ninguna	Ninguna Quimioterapia	Cirugía y	EC

Abreviaturas: M, masculino; AB, asma bronquial; F, Femenino; DM: Diabetes Mellitus; ND, No datos disponibles; HTA: Hipertensión arte□ rial; VH, Vascular Hialino; VES, Velocidad de eritrosedimentación; P, Plasmocelular; EC, En control actualmente; AR, Artritis Reumatoide.

crónica. Los exámenes de laboratorio se muestran en el cuadro 2. Por ultrasonido y tomografía abdominal se encontró una masa sólida de 6.4X6.2cm que se originaba en el cuerpo pancreático.

Se le realizó una extirpación de la masa y el reporte de la biopsia fue de EC con variante vascular hialina características. Un mes después todos los valores que se encontraban anormales previo a la cirugía habían retornado a sus valores normales y el seguimiento médico a la fecha no ha demostrado recurrencia de los síntomas ni de las anormalidades de laboratorio que precedieron a la aparición de la masa pancreática.

Caso #2

Varón de 40 años de edad que presentaba dolor costal izquierdo de 2 meses de evolución, asociado a la presencia de una tumoración osteolítica en el tercer arco costal izquierdo, encontrado en una radiografía de tórax. Al examen físico se encontraron varias adenopatías en el borde lateral del músculo pectoral mayor izquierdo, así como adenopatías cervicales y supraclaviculares izquierdas.

Una tomografía axial computadorizada del tórax documentó la presencia de una lesión costal erosiva y expansiva que destruía la tercera costilla izquierda y un derrame pleural izquierdo pequeño. No se observaron adenopatías mediastínicas. El parénquima pulmonar, bronquios y tráquea no mostraron hallazgos patológicos. Un gammagrama óseo no demostró áreas hipercaptantes indicativas de lesiones activas.

Un ultrasonido abdominal no reportó adenopatías ni organomegalias.

Se realizó una biopsia costal izquierda y de adenopatía axilar y cervical izquerda documentándose EC de tipo mixto (vascular hialino y plasmocelular). La biopsia del hueso demostró la presencia de tejido fibroso denso con acúmulos de células histiocíticas, plasmocitos y escasas células mononucleares. No se observaron folículos germinales. Hasta marzo de 2002 la evolución ha sido la de una enfermedad linfoproliferativa de tipo linfomatoso manifestando pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna y para ese entonces el examen físico del paciente había variado, presentando adenopatías cervicales y axilares bilaterales. En el sitio de la biopsia ósea la piel se ha hiperpigmentado abarcando el área axilar izquierda y torácico posterior hasta la cicatriz umbilical siguiendo la línea axilar posterior produciendo una sensación ardorosa, además se le documentó por ultrasonografía abdominal la presencia de hepatoesplenomegalia por lo que se decidió iniciar quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, metilprednisolona como tratamiento antineoplásico y tropisetron para el control de las náuseas y vómitos.

Etiología y etiopatogenia

La causa real de la EC es desconocida hasta la fecha y la evidencia actual es escasa y especulativa, pero Tohda y colaboradores han demostrado que pudiera existir alguna relación entre el virus humano herpes 8 (HHV8) al documentar que 3 pacientes con EC tipo multicéntrica mostraron anticuerpos séricos elevados para HHV8[13]. Recientemente se ha encontrado DNA del HHV8 en los ganglios linfáticos de pacientes con EC multicéntrica y los datos actuales sugieren que la sobreproducción de interleubina IL-6 por lo nódulos linfáticos hiperplásicos juegan un papel determinante en el desarrollo de las formas clínicas de la EC[14, 15]. Debido a que el HHV8 tiene una secuencia viral homóloga con la IL-6 en su DNA, se considera que la infección por HHV8 puede relacionarse a una producción excesiva de IL-6. Este virus es llamado también herpes virus asociado a sarcoma de Kaposi (KSHV) debido a que ha sido encontrado en muestras de tejido de sarcoma de Kaposi de pacientes con sida. La IL-6 es una proteína multifuncional que está involucrada en procesos de proliferación, diferenciación y maduración. Su principal papel es estimular a los hepatocitos para producir proteínas de fase aguda, pero además es un factor de crecimiento y diferenciación de los linfocitos B para que se transformen en células plasmáticas. El estado de proliferación persistente de linfocitos y/o de células plasmáticas resultante propiciaría el desarrollo de linfomas malignos. Otro efecto de la IL-6 resulta en la continua estimulación de las células endoteliales, por la liberación de factores de crecimiento angiogénicos o vasculares, que podría llevar a la formación de neoplasias de origen vascular[18], además, la IL-6 tiene efectos moduladores sobre la función inmune y la hematopoyesis, y muchas de las manifestaciones sistémicas observadas en la EC como debilidad, fiebre, presencia de reactantes de fase aguda e hipergammaglobulinemia, podrían explicarse por la elevación de los niveles séricos de IL-6[14]. Asismismo, los niveles elevados de IL-6 parecieran ser los responsables de la patogénesis de las manifestaciones renales que han sido descritas, así como de producir un efecto inhibitorio en la diferenciación eritroide reflejado por una eritropoyesis hipoproliferativa y anemia microcítica[19]. Además de la EC, la IL-6 ha sido implicada en la patología del mieloma múltiple, la artritis reumatoide y la osteoporosis post-menopáusica y la psoriasis[20].

Otras de las causas patogénicas implicadas incluyen inflamación crónica de baja intensidad, procesos hamartomatosos, estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad, además de infecciones con virus de Ebstein-Barr, toxoplasmosis y *Mycobacterium tuberculosis* [1,2,21-24].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EC dependen fundamentalmente de la variedad histológica. Usualmente la variedad vascular hialina se presentó como una adenopatía única sin manifestaciones sistémicas y la variante plasmocelular se asocia con múltiples manifestaciones clínicas y de laboratorio[25]. Muchas manifestaciones clínicas se han asociado con la EC (Cuadro 2).

Variedad vascular hialina

La gran mayoría de las veces la variedad vascular hialina (VVH) es la de un tumor asintomático y localizado que se descubre en forma accidental[2]. Afecta principalmente a adultos jóvenes del sexo femenino. La localización tumoral más frecuente es mediastinal, seguida del cuello y abdominal; aunque ha sido descrita en muchos sitios, como en la pared toráxico, mediastino, retroperitoneo, músculo-esquelético, axilas, parénquima pulmonar, pelvis, región inguinal y supraclavicular, mesenterio y hasta en el cerebro[5, 21-24,26] con tamaños tan diversos que oscilan entre 2.5 hasta 12cm. Esta variante casi nunca recurre después de la resección quirúrgica. Ocasionalmente presenta sintomatología asociada. En la serie de Borne y colaboradores la VVH de asoció a síntomas tan diversos como lumbalgia, ardor axilar, dolor torácica artralgias, mialgias, parestesias de las manos y pies, tos productiva, disnea, dedos hipocráticos, elevación de las pruebas de función hepática y eritrosedimentación aumentada, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipoalbuminemia y elevación de los niveles séricos de IL-6[27].

Variedad plasmocelular

Ocurre principalmente en 2 formas: localizada y multicéntrica. La primera afecta un solo sitio anatómico. Puede afectar a sujetos de cualquier edad, pero más frecuentemente a los adultos jóvenes. Los síntomas sistémicos son frecuentes e incluyen pérdida de peso y fatiga, alteraciones de laboratorio tales como anemia, eritrosedimentación elevada e hiperglobulinemia. Después de la excisión quirúrgica los síntomas usualmente desaparecen [28].

La forma multicéntrica es histológicamente similar a la forma localizada, es una enfermedad sistémica con lin-

Cuadro 2. Exámenes de laboratorio casos clínicos

	Caso 1	Caso 2
Hb	6.4 gm/dl	17.4gm/dl
Hro 23%	23%	52%
Plaquetas 1.520 000	1 520 000	413 000
Leucocitos	9 600	8 740 uL
Neutrófilos	76%	50%
Linfocitos	16%	40%
Monocitos	5%	
Basófilos	3%	
Eosinófilos	1%	10%
Coombs directo	Negativo	
Coombs indirecto	Negativo	
Hb fetal	0.8%	
Hierro sérico	13mg/dl (40□150)	
Índice de saturación del hierro	4.5% (22□45)	
Rouleaux	Positivo	
Fibrinógeno	465 mg/dl	
Proteínas	9.1 g/dl	6.8 gm/dl
Globulina	6.5 g/dl	2.9 gm/dl
Albúmina	26 g/dl	3.9 gm/dl
Proteína C Reactiva	1:1280	
VES	30	3mm/ls
AST	19 U/l (2□32)	
ALT	14 U/l (1□31)	
FA	1223 UI/l (32□92)	

FAN, Anti DNA, ANCA□C y P, ENA y FR (□)
ACE, CA 125, CA 199, AFP Normales
EF proteínas: pico policlonal con aumento banda γ, β y α 1

fadenopatías generalizadas. Tiene un curso clínico agresivo y fatal asociado con complicaciones infecciosas y con riesgo de desarrollar tumores malignos, tales como linfoma o sarcoma de Kaposi. Usualmente evoluciona en uno de 4 cursos: recaídas y remisiones, estable y persistente, rápidamente fatal y/o transformación a linfoma maligno. Muchos enfermos asocian hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos y enfermedad renal. La mayoría de los pacientes con enfermedad del tipo plasmocelular son adultos jóvenes.

En la serie de Herrada y colaboradores la edad promedio fue de 35 años (rango de 26-72), con mayor frecuencia en el sexo femenino. Los pacientes presentaron; fatiga (100%), fiebre (31%), pérdida de peso (62%) y sudoración nocturna (62%). Las adenopatías fueron periféricas (100%), abdominales (62%) y mediastínicas (25%). También presentaban esplenomegalia (50%), hepatomegalia (25%) y se asociaron en un 12% a linfoma no Hodgkin[29].

La enfermedad multicéntrica puede ameritar quimioterapia o radioterapia para los casos en los que no se puede resecar la lesión. A pesar de tratamientos agresivos, la sobrevida media para la enfermedad multicéntrica es de aproximadamente 26 meses, comparado con casi un 100% de sobrevida a los 5 años para la forma localizada vascular hialina de la enfermedad de Castleman. La variante multicéntrica plasmocelular se asocia más tipicamente con sarcoma de Kaposi y se ha descrito en pacientes con HIV[30-32] puede asociarse tardíamente con neoplasias vasculares, las que pueden desarrollarse incluso hasta 8 años después del diagnóstico inicial de la enfermedad, por lo que es necesario un seguimiento de los pacientes a largo plazo.

Condiciones clínicas asociadas con la enfermedad de Castleman

Oncológicas	**Neurológicas**	**Misceláneos**
Linfoma maligno (VH,PC)	Neuropatía periférica (PC)	Arteritis temporal (VH)
Mieloma osteoesclerótico (PC)	Pseudomotor cerebro (PC, VH)	Derrame pericárdico (VH)
Plasmocitoma extramedular (PC)	Miastenia gravis (VH)	Bronquiolitis Obliterante (VH)
Sarcoma de Kaposi Nodal (PC)	**Hematológicas**	Derrame pleural recurrente (VH)
Dermatológicas	Anemia refractaria (PC)	Amiloidosis (PC)
Pénfigo vulgar (VH)	Anticoagulante lúdico (PC)	Retardo crecimiento (PC)
Sarcoma de Kaposi cutáneo (PC)	Citopenias autoinmune (PC)	Síndrome POEMS (PC)
Hemangioma glomeruloide (PC)	Púrpura trombocitopénica trombótica (VH)	Peliosis hepatis (PC)
Renales	Mielofibrosis	
Síndrome nefrótico (PC)		
Insuficiencia renal aguda (PC)		
Glomerulonefritis (PC)		

VH: Vascular hialino; PC, plasmocelular. Referencias: 2,8,11,12,24,28,29.

Tratamiento

El tratamiento de la EC es quirúrgico. Usualmente la enfermedad de tipo vascular hialino se resuelve completamente una vez hecha la resección quirúrgica. Sin embargo la variedad plasmocelular es una enfermedad potencialmente maligna; no existe un esquema quimioterapéutico específico para esta variedad, se han reportado diferentes combinaciones en la literatura con prednisona, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, procarbazina, clorambucil, melfalan, doxorubicina, vindesina, vinblastina, carmustina, anticuerpos monoclonales murinos para IL-6, interferón alfa y radioterapia. En la revisión de Bowne[27] se incluyen 33 pacientes (6 tipo vascular hialina y 27 tipo plasmocelular), solamente en 6 pacientes del tipo plasmocelular hubo remisión completada de la enfermedad y la sobrevida de estos pacientes fue de 33.1 meses (rango: 4-138).

Conclusiones

La EC es una condición de la cual se conoce poco y crea problemas diagnósticos y clínicos. Aunque el papel de la cirugía en la enfermedad multicéntrica es limitado, pareciera que la resección quirúrgica completa al momento del diagnóstico, es el mejor abordaje terapéutico para ofrecer curación completa de la enfermedad especialmente en la variedad vascular hialina. Se han obtenido resultados variables con quimioterapia sola en combinación con esteroides y también radioterapia. Debido a la naturaleza potencialmente maligna de la forma multicéntrica o plasmocelular los pacientes deben de ser vigilados y evaluados periódicamente sin que se haya descrito a la fecha el tiempo de seguimiento necesario para poder considerar curación. Es posible que pueda aparecer posteriormente un sarcoma de Kaposi o un linfoma no Hodgkin. El entender mejor la patogenia, la fisiopatología y la evolución natural de esta enfermedad llevará a mejorar las opciones terapéuticas de la misma.

Abstract

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disorder. Its etiology is unknown and its course is usually benign. It is secondary to an irregular growth of lymphatic tissue and it can exhibirt 2 forms: a localized and a disseminated or multicentric. Histopathologically there are 3 forms: hialine vascular, plasma cell and mixed or transitional. The first type usually has a benign clinical course and is characterized by adenomegalies, the plasma cell or mixed forms, however, may exhibit clinical or laboratory anomalies, such as fever, weight loss, anemia and hyperglobulinemia. The latter forms may evolve to Hodgkin lymphoma. We found 14 cases at the Calderon Guardia Hospital Pathology Department data base (1990-2002). The clinical course of 2 patients is presented.

Referencias

1. Castleman B, Iverson L, Menendez Vp. Localizad mediastinal lymph node hyperplasia. Cancer 1956;9: 822-30.
2. Séller AR, Hochholzer, Castleman B. Hyaline vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 1972; 29:670-83.
3. Davis B, Bagg A, Milmoe G. CT and Mr Appearance of Castlemanȼs diasease of the neck. AJR 1999; 1973:861-862.
4. Hoor TT, Hewan-Lowe K, Miller J, Moss M. A transitional variant of Castlemanȼs disease presenting as a chylous pleural effusion. Chest 1999; 115:285-288.
5. Blankeship M, Rowlett J, Timby J, Roth R, Jones R. Giant lymph node hyperplasia (Castlemanȼs Disease) presenting with chylous pleural effusion. Chest 1997;112-1132-33.
6. Hashimoto H, Jun Ichi I, Kironaka M, Sakaki T. Intracranial Castlemaȼs disease of solitary form. Case report. J Neuro surg 1999;90:563-566.
7. Gangopadhyay K, Zeyad M, Kfoury H. Pathologic Quiz Case. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1137-1139.
8. Chim Ch, Lam K, Chan K. Castleman disease with kaposi sarcoma and glomerulonephritis. Am J Med 1999; 107:186-188.
9. Suwannaroj S, Elkis S, McMurray R. Systemic lupus erythematosus and Castlemanȼs Disease. J Reumatol 1999;26:1400-1403.
10. Dhingra H, Sondhi D, Fleischman J, Ayinla R, Chawla K, Rosner F. Castlemanȼs disease and superior vena cava thrombi: A rare presentation and review of the literature. Mount Sinai J Med 2001;68:410-416.
11. Belec L, Mohamed AS, Authier FJ, Hallouin MC, Soe AM, Cotigny S, Gaulard P, Gherardi RK. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome associate multicentric Castlemanȼs disease. Blood 1993;93:3643-3653.
12. Papo T, Soubrier M, Marcelin AG, Calvez V, Wechsler B, Huraux JM, Pitte JC, Cacoub P. Human herpesvirus 8 infection, Castlemanȼs disease and POEMS syndrome. Br J Haematol 1999;104:932-933.
13. Tohda S, Murakami N, Nara N. Human herpesvirus 8 Dna in HIV-negative Japanese patients with multicentric Castlemanȼs disease and related disease. Inter J Mol Med 2001;8:549-551.
14. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Yaeho L, Aozasa K, Nakahata T, Kawai H, Tagoh H, Komori T, Kishimoto S; Hirano T, Kishimoto T. Pathogenic significance of interleukin-6 in Castlemanȼs disease. Blood 1989; 74:1360-1367.
15. Hsu S-M, Waldrom JA, Xie S-S, Barlolgie B. Expression of interleukin-6 in Castlemanȼs disease. Hum Pathol 1993; 24:833-9.
16. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, dȼ AgayMF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, sigaux F. Kaposiȼs sarcoma- associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemanȼs disease. Blood 1995; 86:1276-1280.
17. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles Dm, Moore PS. Identification of hipesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposiȼs sarcoma. Science 1994; 266:1865-1869.
18. Gerald W, Kostianovasky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castlemanȼs disease: Report of seven cases. Am J Surg Pathol 1990; 14: 603-14.

19. Torres V MJ, López J, Melero MC, Vivanco M JL, Peralta I ML, Nieto Del Rincón J, Pérez Campos. Anemia ferropénica refractaria al tratamiento oral con hierro, como forma de presentación de la enfermedad de Castleman. An Esp Pediatr 1999; 51:74-76.
20. Veldhuis GJ, Van Der Leest AHD, de Wolf JthM, de Vries EGE, Vellenga E. A case of localized Castlemanȼs disease with systemic involvement: treta and pathogenic aspects. Ann Hematol 1996; 73:47-50.
21. Frizzera G. Castlemanȼs disease: More questions than answers. Hum Pathol 1985; 16:202-205.
22. Gaba AR, Stenin RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giat lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol 1978; 69-86-90.
23. Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castlemanȼs disease: Pathological findings in 15 patients. Am J Surg Pathol 1983; 7:211-231.
24. Frizzera G. Castlemanȼs disease and related disorders. Semin Diagn Pahtol 1988; 5:346-364.
25. Issacson PG. Castlemanȼs disease. Histopathology 1989: 14:429-432.
26. Moon WK. Im JG, Han MC. Castlemanȼs of the mediastinum: MR imagin features. Clin Radiol 1994; 49: 466-468.
27. Bowne W, Lewis J, Fillipina D, Niesvizky R, Brooks A, Burt M, Brennan M. The management of unicentric and multicentric Castlemanȼs Disease. A report of 16 cases and a review of the literature. Am Can Soc. 1999; 85: 706-717.
28. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castlemanȼs disease. Semin Oncol 1993; 20: 636-647.
29. Herrada J, Cabanillas F, Lawrence R, Manning J, Puhg J. The clinical behavoir of localized and multicentric Castleman disease. Ann Intern Med. 1988; 128:657-662.
30. Lchant NA, Sun Nora CJ, Ledon LA, Oseas RS, Prince HE. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castlemanȼs disease) followed by Kaposiȼs sarcoma in two homosexual males with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am J Clin Pathol. 1985; 83:27-33.
31. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranel J, et al. Multicentric Castlemanȼs disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 1996; 10:61-7.
32. Lowenthal DA, Filippa DAA, Richardson ME, Bertoni M, Straus DJ. Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in a HIV positive man. Cancer 1978; 60-2454-8.