

## Enfermedad de Castleman versus tuberculosis generalizada: un caso de fiebre de origen desconocido

### Castleman disease versus generalized tuberculosis: a case of fever of unknown origin

Edgard Niño-Morin<sup>1</sup>, Daniel Sánchez-Morillos<sup>2</sup>, Rafael Barreda-Celis<sup>2</sup>

Niño-Morin E, Sánchez-Morillos D, Barreda-Celis R. Enfermedad de Castleman versus tuberculosis generalizada: un caso de fiebre de origen desconocido. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(1): 19-22. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i1.651>

#### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 25 años con fiebre de origen desconocido, cuyo estudio de biopsia de ganglio cervical se reportó como enfermedad de Castleman, pero que al seguimiento resultó siendo tuberculosis multisistémica. Recibió tratamiento antituberculoso con buena evolución clínica y de laboratorio en el seguimiento. Se enfatiza que, ante enfermedades de baja prevalencia, como la enfermedad de Castleman, se debe descartar tuberculosis en países como el nuestro.

Palabras claves: enfermedad de Castleman, tuberculosis, fiebre de origen desconocido.

#### ABSTRACT

We present the case of a 25-year-old woman with fever of unknown origin, whose cervical node biopsy study was reported as Castleman disease, but who at follow-up turned out to be multisystem tuberculosis. He received antituberculous treatment with good clinical and laboratory evolution at follow-up. It is emphasized that, in the face of diseases of low prevalence, such as Castleman disease, tuberculosis should be ruled out in countries like ours.

Keywords: Castleman disease, tuberculosis, fever of unknown origin.

#### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis fue descrita desde la antigüedad por Sylvius (1695), dándole tal nominación de tubérculo por la relación de esta enfermedad con presencia de ganglios en los pulmones hallados en individuos fallecidos, hasta el descubrimiento del bacilo por Robert Koch en 1882. En el

Perú se reportó que de 119 de 100 000 habitantes pueden tener tuberculosis y en el año 2019 se han registrado 31 764 casos nuevos. Se manifiesta comúnmente con fiebre, tos persistente, pérdida de peso, y como presentaciones más atípicas, como efusión pleural, piuria aséptica, escrófulas, además de afecciones en diferentes órganos presentes en la tuberculosis sistémica.<sup>1</sup>

Su diagnóstico se basa en pruebas como la tuberculina que presentan sensibilidad del 99% y especificidad del 95%. El interferón gamma sérico como el QuantiFERON-TB Gold y el T-SPOT-TB son útiles con sensibilidad del 70 y 90% y especificidad del 90 y 93%, respectivamente. La

<sup>1</sup> Médico residente de medicina interna. Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres, Lima. Hospital Nacional EsSalud Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú.

<sup>2</sup> Médico internista. Hospital Nacional EsSalud Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú.



baciloscopia por esputo tiene una sensibilidad del 90%. El PCR tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 97%. La prueba de oro estándar continua siendo el cultivo con una sensibilidad del 80% y especificidad 90%, con la dificultad de la demora en el resultado que pueden ser semanas, en el caso de los medios sólidos.<sup>2</sup> El estudio anatomopatológico de las lesiones tuberculosas se caracteriza por la formación de granulomas que son producto de la inflamación crónica, agregación de macrófagos, rodeados principalmente por linfocitos, células plasmáticas, alternativamente forman necrosis, formación de células gigantes y neoformaciones capilares, los cuales pueden verse afectados ante alteración de la inmunidad, por lo cual puede simular múltiples enfermedades crónicas, como brucelosis, abscesos e, inclusive, neoformaciones.<sup>3</sup>

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo de muy baja prevalencia, descrito en el año 1956 por Castleman y Towne.<sup>4</sup> La hipótesis de su patología se basa en polimorfismos del receptor de la interleucina 6, ocasionada por diversos patógenos, entre estos los más estudiados tenemos el VIH, HHV-8, generando un proceso inflamatorio crónico con principal protagonista a la sobreexpresión de IL-6 y ocasionando su variada sintomatología y cambios anatomopatológicos.<sup>5</sup> Se presenta ocasionalmente con manifestaciones similares a la tuberculosis, presentándose fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, relacionado con síntomas B, además de síntomas sistémicos, falla hepática, renal, alteraciones hematológicas, etcétera, las cuales pueden presentarse en la tuberculosis sistémica.<sup>6</sup>

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años de edad, procedente de Lima, de ocupación supervisora de almacén, con antecedentes familiares de padre y abuela que tuvieron tuberculosis y recibieron tratamiento completo, sin hábitos nocivos ni alergias de importancia.

Refirió que dos semanas antes de su ingreso presentó dolor lumbar, náuseas, vómitos y deshidratación, motivo



Figura 1.

por el que acudió en reiteradas ocasiones al servicio de emergencia. Ingresó por malestar general, palidez y somnolencia y fue hospitalizada en por infección del tracto urinario complicada. Seis días después, presentó insuficiencia respiratoria, anasarca, ictericia, anemia y trombocitopenia motivo por lo cual fue referida a un hospital para casos de mayor complejidad.

Ingresó con los diagnósticos de síndrome de disfunción multiorgánica por insuficiencia respiratoria, bicitopenia e hiperbilirrubinemia colestásica; además, infección urinaria, síndrome consuntivo, edemas y fiebre. El estudio por imágenes reveló compromiso pleuroparenquimal bilateral (Figuras 1-3). Se le indicó medidas de soporte, antibiótico contra gérmenes resistentes a betalactamasas y se solicitaron exámenes imagenológicos y laboratoriales (pancultivos, aglutinaciones, BK, quantiferon, ANA, perfil ENA).

Tres semanas más tarde, por presentar mala evolución fue trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de choque séptico. Retornó al servicio luego de una semana, persistiendo febril a pesar de haber recibido antibióticos de amplio espectro, más resultados de exámenes auxiliares no contributivos, lo cual condujo a considerar un caso de fiebre de origen desconocido (FOD). Lo estudios de biopsia hepática, aspirado y biopsia de medula ósea fueron retrasados por trombocitopenia y anemia severa. Dos semanas después, se evidenciaron dos adenopatías cervicales pequeñas, las cuales se tomaron para biopsia, hallándose tejido inflamatorio ganglionar (Figura 4). Luego de una semana, en condiciones más estables, se logró tomar las muestras de ganglios pero con resultados

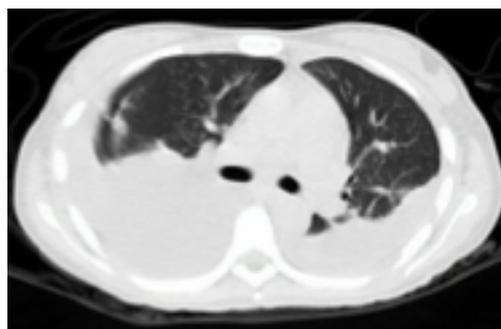


Figura 2.



Figura 3.

insatisfactorios. Continuando con el plan estudio de FOD, se decidió realizar tomografía de emisión de positrones, hallándose múltiples adenopatías reactivas a nivel cervical, torácico, abdominal e inguinal. Cuatro semanas después, se hizo una biopsia escisión de un ganglio cervical, donde se evidenció folículos ganglionares en forma de capas de cebolla más infiltración vascular a nivel centro germinal, compatible con enfermedad de Castleman (Figuras 5-6). Posteriormente, los anticuerpos para herpes virus humano tipo 8 fueron negativo, catalogándose enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.

Cuatro días después, estando afebril, estable, y por la llegada de la segunda ola de la pandemia por SARS CoV-2, se decidió dar de alta médica con controles por consultorio externo del servicio de hematología para continuar con el estudio y tratamiento de la enfermedad.

Después del alta, El servicio de hematología realizó una junta médica por posibilidad de quimioterapia, en la cual decidieron iniciarla según la evolución de la paciente. A pesar de ello, la paciente informa que continuaba con sudoración nocturna, cansancio, anemia, debilidad y sensación de alza térmica intermitente. Doce días después del alta, se recibió el informe de un cultivo de aspirado gástrico positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, motivo por el cual se rechazó rotundamente el diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática debido a que la infección activa por tuberculosis se encontraba

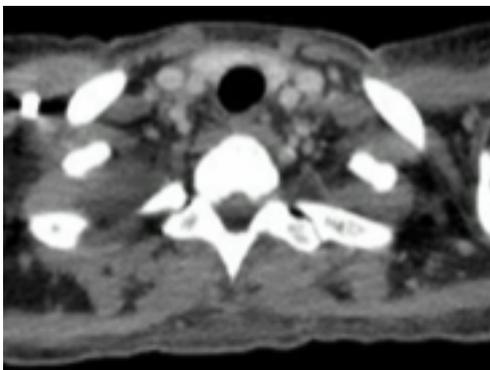


Figura 4.

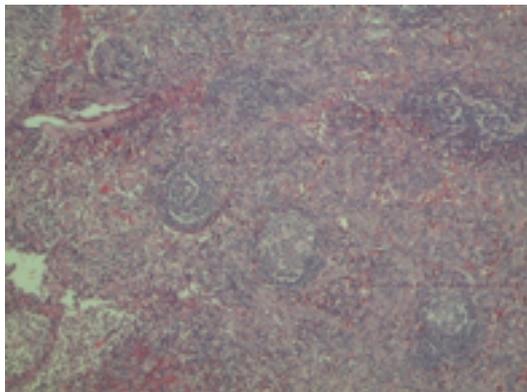


Figura 5.

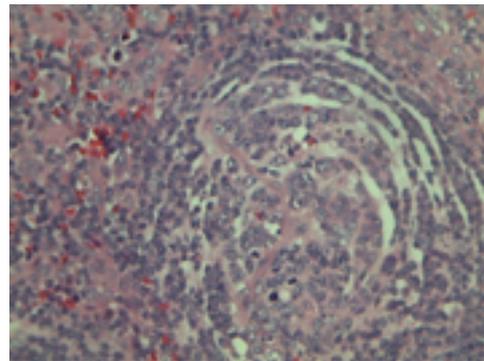


Figura 6.

dentro de los criterios de exclusión, según el Consenso Internacional de Enfermedad de Castleman del 2016.

En conclusión, determinamos que el diagnóstico final del caso fue tuberculosis multisistémica, la cual histológicamente presenta características similares con enfermedad de Castleman. Se inició tratamiento anti tuberculoso por seis meses, presentando una evolución favorable con resolución total de los síntomas y con analíticas de control normales, evitándose así el uso inadecuado de la quimioterapia.

#### DISCUSION

El caso plantea la búsqueda de relación entre tuberculosis y enfermedad de Castleman. Revisando diversas literaturas y guías de práctica clínica encontramos que, dentro de los criterios, se debe descartar otras entidades antes de determinar enfermedad de Castleman multicéntrica, una de ellas es la tuberculosis activa la cual puede simular esta patología.<sup>7</sup> También esta peculiaridad es el rol de la proteína SOCS-3 que se une a la quinasa JAK y receptor de citoquinas, inhibiendo la STAT3 que regula la expresión de IL-6 y IL-10.<sup>8</sup> De la misma manera, parte de la población cuenta con defectos genéticos de esta proteína lo que le hace proclive a un deficiente control de infecciones crónicas, como por ejemplo el *Mycobacterium tuberculosis* o el *Toxoplasma gondii*, porque tienen una alteración del gen que expresa esta proteína lo cual conllevaría a la activación y la inflamación crónica causada por sobreexpresión de IL-6 con la posterior presentación de manifestaciones clínicas y de cambios anatomopatológicos -como angiogénesis y migración leucocitaria-, los cuales pueden simular la imagen hialino vascular e incremento de folículos linfáticos similares a la enfermedad de Castleman.<sup>9</sup>

Mencionamos el caso presentado por la sociedad de hematología japonesa, en el 2019, de un varón de 65 años que fue hospitalizado por sospecha de síndrome nefrótico por presentar hipoalbuminemias y edemas, y que al realizar tomografía abdominal se encontró linfadenopatías mediastinales, de las cuales se tomaron cinco ganglios, uno de ellos reveló granulomas con necrosis y el resto mostró folículos linfáticos en piel de cebolla con vasos penetrando en el centro germinal, compatible con enfermedad de Castleman. Ante estas dos entidades, se realizó PCR



a todas las biopsias, encontrándose positivo ADN de *Mycobacterium tuberculosis* incluso en las que se había diagnosticado enfermedad de Castleman.<sup>10</sup>

Por estos falsos positivos es que en la actualidad la Guía de Práctica Clínica sobre Enfermedad de Castleman 2017 hace hincapié en la exclusión de este diagnóstico ante la presencia de otras enfermedades por su gran similitud, inclusive histológica, como es el caso de la tuberculosis.<sup>7</sup>

Finalmente, recomendamos que ante enfermedades de baja prevalencia se debe considerar como prioridad a descartar a la tuberculosis antes de iniciar cualquier tratamiento, evitando efectos adversos innecesarios.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Khan FMA, Kazmi Z, Hasan MM, dos Santos Costa AC, Ahmad S, Essar MY. Resurgence of tuberculosis amid COVID-19 in Peru: Associated risk factors and recommendations. *Int J Health Plann Manage.* 2021;36(6):2441-5. URL disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hpm.3291>
2. Flores-Ibarra AA, Dolores Ochoa-Vázquez M, Alejandra G, Tec S. Estrategias diagnósticas aplicadas en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):122-7.
3. Fernández GP. Tuberculosis de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60(1):59-66. URL disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(09\)70320-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(09)70320-6)
4. Página 1 de 6 Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica. 21 de enero del 2016. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-siltuximab-Sylvant.pdf>
5. González García A, Moreno Cobo M, Patier de la Peña JL. Diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Clin Esp.* 2016;216(3):146-56.
6. González García A, Moreno Cobo M, Patier de la Peña JL. Diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Clin Esp.* 2016 [citado el 25 de diciembre de 2021];216(3):146-56. URL disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-diagnostico-tratamiento-actual-enfermedad-castleman-articulo-S0014256515002829>
7. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2017;129(12):1646-57. URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087540/>
8. Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a major regulator of infection and inflammation. *Front Immunol.* 2014;5(Feb):1-13.
9. Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):23-36. URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157617/>
10. Ide M, Yokoyama T, Ogino T. Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features. *Int J Hematol.* 2019;109(3):245-6. URL disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-018-02579-6>

#### CORRESPONDENCIA:

Edgard Mario Niño Morin,  
Edgardmnm89@hotmail.com

Fecha e recepción: 05-11-2021.

Fecha de aceptación: 24-01-2022.

Fuentes de financiamiento: por el autor.

Conflictos de interés: ninguno, según el autor.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: DSM y ENM participaron en el manejo del paciente, concepción del trabajo, recopilación de información y búsqueda bibliográfica. DSM, ENM y RBC participaron en la redacción y aprobación de la versión final del texto.