

Enfermedad de Castleman multicéntrica e infección por virus Epstein Barr en paciente con infección por VIH

Recibido: 17-09-2016 Aceptado: 13-02-2017

Gisela Kuljis¹, Teresa Zitto¹, Teresa Vetrano², María Elisa Cacace², Carolina Bomparola³, Alejandro Flores⁴.

Resumen

La enfermedad de Castleman (ECM) es un desorden linfoproliferativo y con un pronóstico desfavorable, que se lo ha asociado a la infección por el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8). El mecanismo supuesto de acción del HHV-8 sería la secreción de interleuquinas (IL) virales, homólogas a IL humanas tales como IL-6 e IL-10. La coinfección por HHV-8 y virus Epstein Barr (EBV) es bien conocida en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). Estos gamma-herpesvirus se asocian a trastornos linfoproliferativos que son favorecidos por la inmunosupresión. Puede presentarse en el contexto de un buen estado inmunológico y su tratamiento se basa en el uso de quimioterapia. La reactivación del EBV latente es favorecida por la infección por HIV-1 y el uso de drogas inmunosupresoras, determinando un potencial riesgo para el desarrollo de nuevos desórdenes linfoproliferativos.

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Castleman asociado a la infección por HIV-1 y HHV-8, que presentó como complicación post-quimioterapia reactivación de infección EBV. Se realizó una revisión del concepto de ECM y la relación patogénica entre los virus HIV-1, HHV-8 y EBV.

Palabras claves: HIV, Castleman, HHV-8, EBV.

¹Servicio de Infectología del Sanatorio Trinidad Palermo.

²Servicio de Clínica Médica del Sanatorio Trinidad Palermo.

³Bioquímica del Sanatorio Trinidad Palermo.

⁴Servicio de Hematología del Sanatorio Trinidad Palermo.

Dirección para correspondencia:

Dra. Gisela Kuljis. Cerviño 4720, CABA, Argentina.

Telefax: +541141275604. e-mail: gisela_sol18@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:

Los autores expresan no poseer conflicto de intereses.

Este trabajo se presentó como póster en el XV Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, SADI 2016 realizado en Mendoza, Argentina.

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC) es un desorden linfoproliferativo poco frecuente, descrito en 1956 por Bejamín Castleman (1). Existen diferentes variantes histológicas, la hialino-vascular, la plasmocelular y de tipo mixto. La variante hialino-vascular se caracteriza por la presencia de atrofia del centro germinal, rodeado por una zona de manto con linfocitos pequeños con organización en capas de cebolla, que posteriormente pasarán por un proceso de hialinización y contiene en la zona interfolicular, proliferación vascular con sinusoides típicamente obliterados. En la variante plasmocelular se observa una hiperplasia centrogerminal con la región interfolicular formada por capas de células plasmáticas e hipervascularización. En la variante de tipo mixto, se encuentra en la misma zona folicular linfática degeneración hialina con capas de células plasmáticas mostrando patrones de ambas variantes descritas previamente. Estas células tienen una morfología inmunoblástica con una positividad variable de CD 20 (2).

Desde el punto de vista clínico, existen dos formas de presentación, localizada o unicéntrica (más frecuente en pacientes inmunocompetentes con morfología hialino-vascular) y multicéntrica (característica en huéspedes inmunocomprometidos con la variante plasmocelular y mixta) (3). La variedad unicéntrica es más frecuente en pacientes inmunocompetentes, probablemente, por una disfunción de las células dendríticas foliculares (3). Suele ser asintomática y se diagnostica incidentalmente por estudios de imagen. La zona comúnmente afectada son los ganglios mediastínicos, de los hilios pulmonares y cadena cervical en orden de frecuencia (2).

La enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) afecta varios grupos ganglionares que puede tener extensión extranodal al bazo, a la médula ósea y al pulmón, como puede haber asociación con fenómenos autoinmunes y síntomas constitucionales. Su presentación clínica es similar a otros desórdenes linfoproliferativos como el linfoma no Hodgkin (LNH), la linfadenopatía general persistente asociada al HIV-1 y las linfadenitis infecciosas, especialmente las micobacteriosis (3).

La etiopatogenia de la ECM no está completamente dilucidada. Se establece que la enfermedad surgiría como una respuesta inmune anómala a un estímulo antigénico, probablemente de etiología infecciosa, que determina una disregulación de citoquinas que favorece la proliferación linfovascular (3). En los últimos años, se ha postulado su asociación con el Virus Herpes Humano tipo 8 (HHV-8). Sin embargo, existen ca-

sos de ECM no relacionadas al HHV-8 donde se cree que el exceso de IL-6 puede ser causado por una mutación genética en el gen conocido como promotor de IL-6. En estos casos se observó menor intensidad de los cambios histopatológicos (4,5).

Mediante estudios de PCR, se ha detectado DNA viral del HHV-8 en el 100 % de pacientes con ECM HIV-1 positivos y en el 50 % de HIV-1 negativos. El mecanismo de acción del HHV-8 propuesto en la ECM sería la secreción de interleuquinas (IL) virales, homólogas a IL humanas tales como IL-6 e IL-10. Estas IL muestran niveles más altos en exacerbaciones de la enfermedad, coincidiendo además con el empeoramiento de la inmunidad y el aumento de las cargas virales del HIV-1 y HHV-8 (3,6). Además, el HHV-8 codifica proteínas que participan en la transducción de señales que estimulan la proliferación celular e inhiben la apoptosis. El antígeno nuclear LANA-1, además de integrar el genoma viral al genoma de la célula huésped, promueve la supervivencia celular y contribuye a la transformación de las células infectadas mediante la alteración de las proteínas supresoras de tumores como p53 y retinoblastoma (6). De esta forma se establece su potencial oncogénico condicionando un mayor riesgo para el desarrollo de linfomas de células B y su asociación con el Sarcoma de Kaposi y el linfoma primario de cavidades (1,3). Se ha documentado una estrecha relación entre el Sarcoma de Kaposi y la ECM y la coexistencia en pacientes infectados HIV-1 (7-9).

La inmunosupresión constituye un terreno óptimo para el surgimiento de células transformadas por los virus herpes, ya que no son eficazmente reconocidas y eliminadas por el sistema de vigilancia de antígenos tumorales, esto permite su proliferación y finalmente, la aparición de entidades oncológicas. El Virus Epstein Barr (EBV) es un virus herpes gamma DNA linfocitotrope que infecta y perpetúa a los linfocitos B que tienen en su membrana la molécula CD21, receptor para la fracción 3d del complemento (C3d). En los casos con un sistema inmune competente la proliferación de los linfocitos B es inhibida por las células T citotóxicas. En el huésped inmunocomprometido, este virus con habilidad de producir el crecimiento autónomo de los linfocitos B y de utilizar estrategias de evasión de la respuesta inmune, y el efecto de las drogas inmunosupresoras, condiciona la reactivación de una infección latente que puede manifestarse tanto como una mononucleosis infecciosa o derivar en desórdenes linfoproliferativos (10).

El tratamiento de ECM se basa en el uso de QMT con el objetivo de alcanzar su remisión completa y evi-

tar recaídas a largo plazo. El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de linfocitos B responsable de las reacciones que derivan de la unión con el receptor CD 20 presente en esta enfermedad, ha demostrado conseguir remisiones prolongadas y se ha constituido como un pilar fundamental para el control de esta enfermedad (1).

Se describe el caso de un paciente con infección por HIV-1 y ECM que presentó como complicación post-quimioterapia reactivación de infección EBV. Se realizó una revisión del concepto de ECM y la relación patogénica entre los virus HIV-1, HHV-8 y EBV.

Presentación del caso y evolución

Se presenta un paciente masculino de 58 años, con diagnóstico de infección por HIV-1 (1998) y sin antecedentes de infecciones oportunistas. En tratamiento antirretroviral (TARV) con darunavir, ritonavir, etravirina y raltegravir, presentando carga viral (CV) de HIV no detectable (Taqman, Roche) y linfocitos T CD 4 (CD4) mayor a 400 cél/mm³.

En marzo 2012, consultó por síndrome febril y adenopatía cervical. Se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis que evidenció consolidación basal izquierda, adenopatías mediastínicas e inguinales bilaterales. Se efectuó biopsia ganglionar cervical que informó histopatología compatible con ECM y la presencia de HHV-8 con el anticuerpo LANA-1, la detección de anticuerpos específicos anti-antígenos líticos y latentes por inmunofluorescencia indirecta (positivo 1/40) y detección de genoma viral por PCR directa y/o anidada amplificación del fragmento de 233 pb del ORF 26 (proteína menor de cápside) y visualización en gel de agarosa con bomuro de etidio. Se inició quimioterapia (QMT) con rituximab + etopósido, realizando 6 ciclos (mayo a noviembre 2012) con buena respuesta.

En junio de 2014, presentó recaída de la enfermedad y se inició nuevo ciclo de QMT con rituximab + ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina, cumpliendo 5 ciclos (agosto a diciembre 2014). Conservando durante su evolución la CV para HIV-1 no detectable y CD4 > 200 cél/mm³.

En enero 2015, se internó por neutropenia febril post-QMT sin foco evidente ni rescate microbiano. El paciente recuperó neutrófilos pero persistió febril sin nuevos hallazgos al examen físico. La PCR para HHV-8 fue detectable, siendo la extracción de ácidos nucleicos manual (High Pure System viral Nucleic Acid Kit) y detección mediante amplificación genómica (re-

gión específica de 106-328 bp) y la detección por microarray (CLART ENTHERPEX) con un límite de detección 100 copias. El antígeno temprano para EBV (EA) por ELISA fue positivo y la CV para EBV de 1260 copias/ml (log 3,6) para lo cual la extracción de ácidos nucleicos fue manual (High Pure Viral Nucleic Acid Kit, Roche) y la amplificación y detección por PCR Real Time (LighCycler 2.0, Roche) con un límite de detección de 500 copias/ml. Se descartó infección aguda por CMV, toxoplasmosis, rubéola, HSV I-II y sífilis (Tabla 1). Las PCR para HHV-8 y EBV en las muestras de punción de médula ósea fueron detectables (Tabla 2). En las tomografías de tórax, abdomen y pelvis se documentaron adenopatías mediastinales, esplenomegalia y ascitis. El recuento de CD4 fue de 127 cel/ mm³ (11 %) y la CV de HIV-1 < 50 copias/ml (log < 1,7). Se inició tratamiento con aciclovir, cumpliendo 14 días con mejoría de los síntomas.

En mayo 2015, reingresó por persistencia de fiebre y astenia. Presentó PCR EBV detectable con CV 5.650 copias/ml (log 3,75) y PCR HHV-8 no detectable. Sin hallazgos patológicos en las tomografías. La biopsia de ganglio cervical informó adenitis reactiva. Recibió nuevamente terapia con aciclovir, siendo la PCR EBV control no detectable. Se observó caída de los CD4 93 (9 %) con CV HIV-1 < 20 copias/ml (log < 1,3). Posteriormente evolucionó afebril, con tendencia a la recuperación de CD4, sin interurrencias a la fecha de la presentación.

Tabla 1. Estudios complementarios

Estudios complementarios	Resultados
PCR VHH-8	Detectable
VEB (IGG)	Positivo
(IGM)	Negativo
(EA)	Positivo
(EBNA)	Negativo
(CV)	1260 cop (3.6 log)
Toxoplasmosis (IGG9)	Positiva
Rubéola (IGG)	Positiva
CMV (IGG)	Positiva
HSV I-II (IGG)	Positiva
VDRL	No reactivo

Tabla 2. Resultados punción aspiración de médula ósea

PCR	
VEB	Detectable
VHH-8	Detectable
TBC	No detectable
Cultivos	
Gérmes comunes	
Hongos	Negativos
Micobacterias	

Discusión y revisión de la literatura

En la actualidad la ECM es reconocida principalmente en los pacientes con infección por HIV-1 (1). Dada la inusual presentación de esta entidad, los datos acerca de su incidencia son escasos. El mayor estudio corresponde a la cohorte prospectiva de Powles *et al*, estos autores encontraron una mayor incidencia de ECM luego de la introducción del TARV y los factores de riesgo asociados fueron: nadir de CD4 superior a 200 células/mm³, la falta de TARV previo, la edad avanzada y la raza africana (11).

En contexto de síndrome linfoganglionar, se diagnosticó ECM mediante biopsia ganglionar, confirmando su asociación al HHV-8 a través de estudios moleculares y serologías. El diagnóstico de certeza de la ECM se realiza mediante el estudio anatómico-patológico del grupo ganglionar afectado. Sin embargo, la detección del HHV-8 permite establecer su relación en la patogenia de la enfermedad. El diagnóstico de laboratorio de la infección por HHV-8 se basa en métodos directos de biología molecular, dirigidos a detectar el DNA; y métodos indirectos, basados en la demostración de anticuerpos (Ac) frente a distintos antígenos (Ag) del virus. Sólo algunos genes del HHV-8 se transcriben durante el estado de latencia, entre ellos LANA-1, v-ciclina y K12 (kaposina), este último, de utilidad para el diagnóstico por su abundante transcripción y expresión. El virus ha sido detectado por PCR en prácticamente todas las muestras biológicas. La hibridación *in situ* ha demostrado DNA de LANA-1, kaposina y ciclina D viral. El DNA de HHV-8 se detecta en los linfocitos B de los tipos CD 19+/CD20+ y CD14+. En general, las técnicas de detección de PCR presentan baja sensibilidad y no son suficientemente útiles para su aplicación clínica. Por lo tanto, se deben usar en combinación con los métodos serológicos. El antígeno latente principal es el LANA-1 codificado por ORF73. En general, los ensayos basados en la detección de anticuerpos frente a antígeno latente son menos sensibles que los ensayos que emplean antígenos líticos (proteína de la cápside ORF65 y la glicoproteína de membrana K8.1). Además, la aparición de anticuerpos frente a antígenos líticos precede a los latentes. Sin embargo, la especificidad y sensibilidad real de anticuerpos líticos y latentes no está muy clara, de modo que los ensayos serológicos más utilizados incluyen antígenos de ambos tipos. En general, los títulos compatibles con infección varían desde 1/20 hasta >1/40 (12).

Se ha sugerido que las enfermedades relacionadas con el HHV-8 pueden ser susceptibles a tratamiento antiviral específico y de prevención del desarrollo de trastornos linfoproliferativos de células B (13). Durante

las exacerbaciones de la ECM se produce un aumento de la viremia y el HHV-8 se encuentra principalmente en su fase lítica. Estudios *in vitro* han demostrado que HHV-8 es susceptible a ganciclovir, cidofovir y foscarnet (14). En una pequeña serie de pacientes tratados con ganciclovir, hubo una reducción en la frecuencia de los síntomas agudos y una reducción de la carga viral del HHV-8 (13). Estudios recientes, han identificado nuevos objetivos para futuras terapias que incluyen inhibidores de las vías de señalización intracelular, de mediadores de la inflamación y la angiogénesis. Sin embargo, la eficacia de estas estrategias requiere de ensayos clínicos controlados (1,14).

El pronóstico de la ECM es desfavorable a pesar del TARV. Un estudio retrospectivo durante un período de 21 años, comparó 35 pacientes (9 de la era pre-TARV y 26 de la era pos-TARV). La supervivencia global fue de 28 meses sin diferencias significativas entre ambos grupos. LNH y ECM fueron las causas más frecuentes de muerte en la era post-TARV (4 y 5 de los 10 casos respectivamente) (15).

La TARV induce una reducción de la CV del HIV-1 acompañándose de una reconstitución del sistema inmune que se caracteriza por cambios significativos en el recuento, fenotipo y función de los CD4 (16,17). Sin embargo, el aumento del recuento de CD4 no siempre refleja su adecuado funcionamiento. Esto puede condicionar una disregulación entre citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, favoreciendo la instauración de un estado persistente de inflamación y estimulación antígeno-específica crónica (16, 18). El caso descrito presentó buen estado inmunológico al momento del diagnóstico de ECM y se observó una caída del recuento de CD4 durante los períodos de exacerbación sin modificaciones de la CV HIV-1. Esta reducción del nivel de CD4 se presume estar asociada a una redistribución de CD4 (principalmente CD4 de memoria) hacia los órganos linfáticos secundarios afectados.

No se ha definido un *gold* estándar para el manejo de la ECM y la evidencia disponible proviene en su mayoría de estudios de cohorte. El control de la infección por HIV-1 es un componente esencial, aunque la TARV por sí sola no es suficiente. Las formas unicéntricas asintomáticas pueden responder con la excéresis del ganglio afectado o radioterapia localizada con buena respuesta. En la ECM se requiere otro tipo de tratamiento sistémico. Los corticoides no han demostrado efectividad a largo plazo con recaída de la enfermedad al suspender o reducir la dosis de los mismos (19,20). Se han utilizado fármacos como la talidomida y ácido retinoico con resultados variables (19,21,22,23). Así también, el uso

de inmunomoduladores con el IFN α que tiene efecto antiviral contra el HHV-8 (19, 24, 25). Actualmente, el tratamiento se basa en el uso de QMT de inducción y mantenimiento con el objetivo de alcanzar la remisión clínica, bioquímica y radiológica, y evitar recaídas a largo plazo. La mayoría de las terapias evaluadas han tenido pobres resultados. Sin embargo, en los últimos años, el rituximab un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de linfocitos B, ha demostrado conseguir remisiones prolongadas y se ha constituido como un pilar fundamental para el control de esta enfermedad (1). En el año 2007, se publicaron los resultados de un estudio de fase 2 que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con rituximab en 21 pacientes HIV-1 positivos con ECM. De 20 pacientes evaluables (uno falleció antes de finalizar la terapia), todos alcanzaron la remisión clínica y bioquímica, y el 70 % logró una respuesta radiológica. La supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años fue del 95 % y 79 %, respectivamente. Tres pacientes que tuvieron recaída, fueron tratados con un nuevo ciclo de rituximab obteniéndose éxito terapéutico. El principal efecto adverso del tratamiento fue la reactivación de SK (26,27). Otros autores (Bower y colaboradores) corroboraron estos datos en pacientes HIV-1 positivos y ECM. Aquellos pacientes que recibieron rituximab, la supervivencia global a los 2 años fue del 94 % (IC del 95 %: 87-100 %) y del 90 % (IC del 95 %: 81-100 %) a los 5 años, en comparación con el 42 % (IC del 95 %: 14-70 %) y el 33 % (IC del 95 %: 6-60 %) en 12 pacientes tratados antes de la introducción de rituximab (log-rank $p < 0,001$). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 2 años, y todas han sido tratadas con éxito con un nuevo ciclo de rituximab encontrándose en remisión (28). En nuestro caso, se realizó una primera línea de tratamiento con QMT, y tras un período de un año y medio libre de enfermedad, presentó recaída, por lo que se indicó un segundo ciclo de QMT alcanzando la remisión hasta la actualidad. Ambos ciclos de QMT incluyeron rituximab.

La ECM es una entidad con potencial riesgo de recaída tras su remisión. La CV HHV-8 puede diferenciar entre enfermedad activa y remisión. Durante la remisión de la enfermedad la CV se reduce, por lo que es plausible que un aumento de la misma sin síntomas clínicos, puede predecir la presentación de su forma activa. En un estudio de cohorte, los pacientes con CV HHV-8 detectable durante la remisión, el riesgo de recaída fue significativamente mayor que aquellos con CV HHV-8 indetectable. Por lo tanto, se postula que la CV HHV-8 podría ser utilizada para seguimiento de la ECM. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos para de-

terminar el beneficio de la indicación de rituximab o valganciclovir en pacientes con ECM en remisión que presenten CV HHV-8 detectable en ausencia de síntomas clínicos, con el objetivo de prevenir la recaída, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida (29).

En modelos experimentales se han descrito complejas interacciones entre HHV-8, EBV y el HIV-1, donde la replicación de cada virus puede mejorarse en presencia del otro. El punto de convergencia es el gen Tat del HIV-1, un activador de la transcripción en la replicación del mismo. El gen Tat del HIV-1 promueve expresión de citoquinas que activan células endoteliales y el crecimiento celular, además de conducir a un aumento de la replicación del HHV-8 y EBV en linfocitos B. Del mismo modo, el Ag LANA-1 del HHV-8 y el EBNA del EBV pueden activar la replicación del HIV-1 a través de su interacción con la proteína Tat (6,30).

La reactivación de la infección latente del EBV es clínicamente significativa en pacientes inmunocomprometidos. Dependiendo del grado de inmunosupresión y proliferación de las células B, los pacientes pueden desarrollar un cuadro similar a la mononucleosis infecciosa o una hiperplasia de células B polimórfica y policlonal, que pueden resolverse espontáneamente si la respuesta inmune del huésped es adecuada y/o si responde a la terapia antiviral que interrumpe el ciclo replicativo del EBV; o pueden progresar a un estado intermedio en el cual una pequeña sub-población de células transformadas en malignas está presente en medio de una proliferación predominantemente policlonal. Este segundo paso puede involucrar un evento citogenético o de selección que le confiere un potencial de crecimiento maligno a las células B infectadas por EBV con la consiguiente expansión de un clon único, que puede convertirse en el tipo celular proliferativo dominante, dando origen a un linfoma (10).

En nuestro paciente, la reactivación del EBV se caracterizó por EA positivo, PCR detectable con EBV IGM negativa, IGG positiva y EBNA negativo. En los pacientes con enfermedad neoplásica se observa una respuesta de anticuerpos para EBV anormales. En este contexto, las técnicas de detección de antígenos y ácidos nucleicos son de utilidad para el diagnóstico de reactivación de EBV (31).

Al igual que el reporte de casos reportado por Cacciari y colaboradores, la ECM en el marco de la infección por HIV, se demuestra las dificultades diagnósticas y terapéuticas de esta patología en pacien-

tes con comprometidos del funcionamiento del sistema inmune por la infección retroviral (19).

En nuestro caso, consideramos la posibilidad de una reconstitución inmune parcial, a pesar de la TARV e independientemente del valor de CD4, como factores condicionantes en el desarrollo de la ECM asociada al HHV-8, y en consecuencia de su tratamiento quimioterápico, la reactivación del EBV latente. Es de remarcar la sobrevida a la actualidad, hecho que no correlaciona con el mal pronóstico de la ECM descrito en la literatura.

Conclusiones

Se debe tener presente la ECM como diagnóstico diferencial dentro del complejo de linfadenopatías relacionadas al HIV-1, incluso en pacientes con infección controlada y buen estado inmunológico. La co-infección HHV-8 y EBV es bien conocida en pacientes inmunosuprimidos. Estos gamma-herpesvirus se asocian a trastornos linfoproliferativos mediante productos virales que interfieren con las funciones del ciclo celular, además presentan capacidad para evadir la respuesta inmune. Normalmente el sistema inmunológico limita esta proliferación a través de la vigilancia de antígenos tumorales. Se postula la falla inmunológica condicionada por el HIV-1 y una reconstitución inmune parcial, y el efecto de la terapia inmunosupresora como determinantes en el desarrollo de patologías asociadas a los virus HHV-8 y EBV, respectivamente. Destacamos la sobrevida y la importancia en la vigilancia de enfermedad oncohematológica a largo plazo en este paciente.

Referencias

1. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. Capítulo 11; p. 66-73.
2. Guzmán-Fernández MR, Campoy-García F, Pereiro-Sánchez M, Sastre-Moral JL. Espectro clínico de la Enfermedad de Castleman. *Galicia Clin* 2014;75(4):191-194.
3. Cazorla Jiménez A, Górgolas Hernández-Mora M, Fernández Guerrero M, Renedo Pascual M, Rivas Manga C. Enfermedad de Castleman multicéntrica en sida. Su relación con el VHH-8 o virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi. *Estudio de dos casos. Rev Clin Esp* 2005;205(12):607-9.
4. National Organization for Rare Disorders. Castleman's Disease. In: <https://rarediseases.org/rare-diseases/castleman-s-disease/>
5. Suda T, Katano H, Delsol G et al. *Pathology Inter* 2001; 51(9):671-679.
6. Sullivan R, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, and Dezube B. Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1209-1215.
7. Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol* 1999;104:482-5.
8. Rywlin AM, Rosen L, Cabello B. Coexistence of Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. Report of a case and aspeculation. *Am J Dermatopathol* 1983;5:277-281.
9. Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H et al. Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 2006;56:617-624.
10. García Insausti C, García Hernández A, Bas Bernal A, Rubio Tejero A, Sánchez Salinas A. Síndrome Linfoproliferativo Post-transplante 2010; capítulo 3 p. 1-13.
11. Powles T, Stebbing J, Bazeos A et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2009; 20:775-779.
12. Ortiz de Lejarazu R, Domínguez-Gil M, Jiménez S. HERPESVIRUS HUMANO 8: IMPLICACIONES PATÓGENAS Y DIAGNÓSTICO R. Página 1 de 13 SEIMC. In: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/HHV8.pdf>
13. Casper C, Garrett Nichols W, Huang M, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *BLOOD* 2004;103:1632-1634.
14. Casper C, MD, MPH. New Approaches to the Treatment of Human Herpesvirus 8 Associated Disease. *Rev Med Virol* 2008; 18(5):321-329.
15. Cattaneo C, Vaccher E, Re A et al. HAART does not improve the outcome of HIV-related multicentric Castleman disease: Results of a multicentric retrospective study. *Blood* 2011;118:4918.

16. Reyes Corcho A, Bouza Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2010; 28:110-21.
17. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5):280-87.
18. Shelburne S, Montes M and Hamill R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57(2):167-170.
19. Cacciari V, Arra A, D' Alessadro 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; 88:33-41.
20. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(3):255-66.
21. Kane KF, Langman MJ, Williams GR. Antiproliferative responses to two human colon cancer cell lines to vitamin D3 are differently modified by 9-cis-retinoic acid. *Cancer Res* 1996; 56(3):623-32.
22. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363:1802-11.
23. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330(9):602-5.
24. Kumari P, Schechter GP, Saini N, Benator DA. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):602-4.
25. Andres E, Maloisel F. Interferon-alpha as first-line therapy for treatment of multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2000; 11(12):1613-4.
26. Bower M, Powles T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 836-839.
27. Powles T, Stebbing J, Montoto S, Mark N, Gazzard B, Orkin C et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007; 110:4132-4133.
28. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2011; 29(18):2481-2486.
29. Stebbing J, Adams C, Sanitt A, Mletzko S, Nelson M, Gazzard B et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *BLOOD* 2011; 118 (2):271-275.
30. Ramos da Silva S, Elgui de Oliveira D. HIV, EBV and KSHV: Viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Letters* 305 (2011) 175-185.
31. Mendoza Moreno J, Rojas González A. Departamento de Investigación y Desarrollo, Vircell S.L. Granada. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr. Control Calidad SEIMC. In: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/analisisdere-sultados/2009/sero209.pdf>

Castleman disease and infection of Epstein Barr virus in a patient with HIV infection

Summary

Castleman's disease (CD) is a lymphoproliferative disorder with an unfavorable prognosis, which has been associated with human herpes virus 8 (HHV-8) infection. The presumed mechanism of action of HHV-8 would be the secretion of viral interleukin (IL), homologous to human IL such as IL-6 and IL-10. The co-HHV8 infection and Epstein Barr virus (EBV) is well known in patients infected with the HIV type 1 (HIV-1). These gamma-herpesvirus were associated with lymphoproliferative disorders that are favored by immunosuppression. It can occur in the context of a patient's good immune system and its treatment is based on the use of chemotherapy. Reactivation of latent EBV is favored by HIV-1 and the use of immunosuppressive drugs, determining a potential risk for the development of new lymphoproliferative disorders.

We report here a patient with Castleman's disease associated with HIV-1 and HHV-8, who presented, as a complication of the chemotherapy, the reactivation of EBV infection. A review of the concept of CD and the pathogenic relationship between HIV-1, HHV-8 and EBV virus was performed.

Keywords: *HIV, Castleman's disease, HHV-8, EBV.*