

Enfermedad de Castleman Multicéntrica tipo hialino-vascular en paciente inmunocompetente

Sergio Armando Zapata-Bonilla^{1*}, Roberto López Vargas¹, Aldo Alfonso Scherling-Ocampo¹, Ana Lilia Morales Leyte² y Liliana García Ilizaliturri²

¹División de Medicina Interna; ²División de Anatomía Patológica. Hospital General Dr. Manuel Gea González México, D.F., México

Resumen

Mujer de 67 años de edad, previamente sana, inmunocompetente, con cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por malestar general, pérdida de peso, fiebre nocturna y edema bilateral de miembros pélvicos. Fue ingresada con anemia grave, lesión renal aguda y adenomegalias diseminadas. La biopsia excisional de linfadenopatía axilar confirmó enfermedad de Castleman variedad hialino-vascular. Dicha enfermedad es un desorden proliferativo policlonal que afecta la arquitectura normal de los ganglios linfáticos. Puede dividirse según su localización en unicéntrica (localizada) o multicéntrica y según su tipo histológico en hialino-vascular o variedad de células plasmáticas. La presentación clínica se relaciona más al tipo histológico que a la centricidad. El virus del herpes humano-8 (HHV-8) es ubicuo en esta enfermedad y junto con la interleucina 6 (IL-6) juega un papel importante en la patogenia y el cuadro clínico. El tratamiento de la enfermedad unicéntrica es quirúrgico, mientras que en la multicéntrica requiere de quimioterapia sistémica. La comunicación entre el equipo clínico y el servicio de anatomía patológica es de vital importancia, la demora en el diagnóstico puede llevar a investigaciones fútiles en busca de otras enfermedades y retraso en el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman. Hialino-vascular. Linfadenopatías. Síndrome de Crow-Fukake. Virus herpes humano-8.

Abstract

A previously healthy, immunocompetent 67-year-old female presented with a one-month history of general symptoms, weight loss, night fevers, and bilateral lower extremity edema. On admission she had severe anemia, acute kidney injury, and multiple lymphadenopathies. An excisional biopsy of one of the axillary lymphadenopathies confirmed hyaline-vascular Castleman's disease. This rare disease is a polyclonal lymphoproliferative disorder that affects the normal lymph node architecture. According to its location it can be divided in unicentric (localized) or multicentric disease; it can be further divided according to histopathology in hyaline-vascular or plasmatic cells variety. Clinical presentation relates more to histopathological variety than to centricity. Human herpes virus 8 is ubiquitous in this disease and, along with interleukin 6, plays an important role in pathogenesis and symptoms presentation. Surgery is the go-to treatment of localized disease, while systemic chemotherapy is the option in multicentric disease. Communication between the clinical and anatomopathological teams is crucial; lag in diagnosis can lead to futile investigations in search of other diseases and delay in treatment. (Gac Med Mex. 2015;151:648-54)

Corresponding author: Liliana García-Ilizaliturri, drszapatami@gmail.com

KEY WORDS: Castleman's disease. Hyaline-vascular. Lymphadenopathies. Crow-Fukake syndrome. Human herpes virus 8.

Correspondencia:

*Sergio A. Zapata Bonilla
División de Medicina Interna
Hospital General «Dr. Manuel Gea González»
Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F., México
E-Mail: drszapatami@gmail.com

Fecha de recepción: 09-01-2015
Fecha de aceptación: 13-01-2015

Introducción

En 1954, el Dr. Benjamin Castleman realizó la descripción más temprana de la enfermedad que hoy lleva su nombre. Posteriormente, en 1956, reportó 13 casos de masas mediastinales asintomáticas asociadas a hiperplasia de nodos linfáticos, las cuales asemejaban timomas¹. Dicha descripción dio pie al estudio de una rara enfermedad que afecta los ganglios linfáticos y otras estructuras del sistema inmune del cuerpo. Se trata en realidad de un desorden proliferativo policlonal que afecta la arquitectura normal de los ganglios linfáticos. Puede dividirse según su localización en unicéntrica (localizada) o multicéntrica y según su tipo histológico en hialino-vascular o variedad de células plasmáticas. El HHV-8 es ubicuo en esta enfermedad y junto con la IL-6 juega un papel importante en la patogenia y el cuadro clínico. Por tal motivo, es común encontrarla en pacientes con deficiencias del sistema inmune, tales como pacientes infectados por VIH, por citar el ejemplo más usual. A continuación presentamos el caso de una paciente inmunocompetente quien desarrolló la enfermedad, lo cual es de por sí de llamar la atención, con una presentación clínica típica. Reforzamos lo ilustrativo del caso con imágenes de microscopía, las cuales resultan enriquecedoras. A pesar de no ser una enfermedad común en pacientes sin compromiso del sistema inmune, el médico siempre deberá estar atento a su presencia y tenerla en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales. Además, el caso ejemplifica la importancia de la anatomía patológica en el proceso diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 67 años de edad con antecedente de exposición a humo de leña durante 480 horas/año, previamente sana, con cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por malestar general, hiporexia, astenia, adinamia, mialgias, artralgias y fiebre no cuantificada de predominio nocturno la cual se acompañaba de náusea. Posteriormente se agregó al cuadro edema de miembros pélvicos, el cual dificultaba la deambulacion. Lo más destacado en la exploración física fue la presencia de adenopatías múltiples axilares bilaterales. En la citometría hemática de ingreso destacó anemia (Hb 4.8 g/dl y Hto 12.7%) normocítica normocrómica, resto de líneas celulares sin alteraciones, índice de reticulocitos 0.2% indicando anemia arregenerativa. El resto de los estudios con

deterioro agudo de la función renal (BUN 40.6 mg/dl, Cr 1.27 mg/dl), electrolitos y pruebas de función hepática sin alteraciones (BT 0.37 mg/dl Alb 1.8 g/dl ALT 10 U/l AST 15 U/l DHL 225 U/l) excluyendo anemia hemolítica. El perfil de hierro no presentó datos de anemia ferropénica, únicamente ferritina elevada en 840 mg/dl, folatos y B12 en valores normales, descartando anemia carencial. En el frotis de sangre periférica se apreciaron linfocitos plasmocitoides y fenómeno de Rouleaux. El perfil viral para hepatitis, TORCH y ELISA para VIH de 4ª generación fueron negativos, todos los cultivos solicitados no desarrollaron crecimiento de microorganismos. Para excluir anemia secundaria a neoplasia se solicitaron marcadores tumorales, los cuales resultaron negativos, la citología cervical y mastografía recientes no mostraban anomalías. Se realizó aspirado de médula ósea en el cual se observó hipoplasia marcada de línea eritroide y 27% de células plasmáticas de características atípicas (Fig. 1). Las inmunoglobulinas presentaron los siguientes valores: IgG 2948, IgM 134 e IgA 461 mg/dl, IgE 390 U/ml. Por la presencia de anemia, lesión renal y elevación de inmunoglobulinas se realizó abordaje para mieloma múltiple solicitándose inmunoelectroforesis de proteínas en sangre y orina, la cual no demostró patrón monoclonal, β -2 microglobulina con niveles de 4.58, la serie ósea metastásica no demostró lesiones líticas. Se realizó tomografía computada, la cual evidenció múltiples adenopatías cervicales, axilares, retroperitoneales e inguinales (Fig. 2). La más grande de ellas se encontraba en hueco axilar derecho y tenía un diámetro mayor de 2.8 cm. Dicha lesión fue biopsiada para estudio histopatológico el cual reveló cambios compatibles con enfermedad de Castleman variedad hialino-vascular (Fig. 3).

Enfermedad de Castleman. Revisión de la literatura

Asociación con HHV-8

El HHV-8), también llamado virus del herpes asociado a sarcoma de Kaposi (KSHV), es un virus linfotrópico humano. Fue aislado por primera vez en tejido de sarcoma de Kaposi en 1994, es ubicuo en la enfermedad de Castleman asociada a infección por VIH y juega un rol prominente en la patogénesis de la enfermedad. En pacientes seronegativos para VIH se encuentra en el 40-50% de los casos^{2,3}.

El virus produce varias proteínas implicadas en distintas vías metabólicas celulares asociadas a la

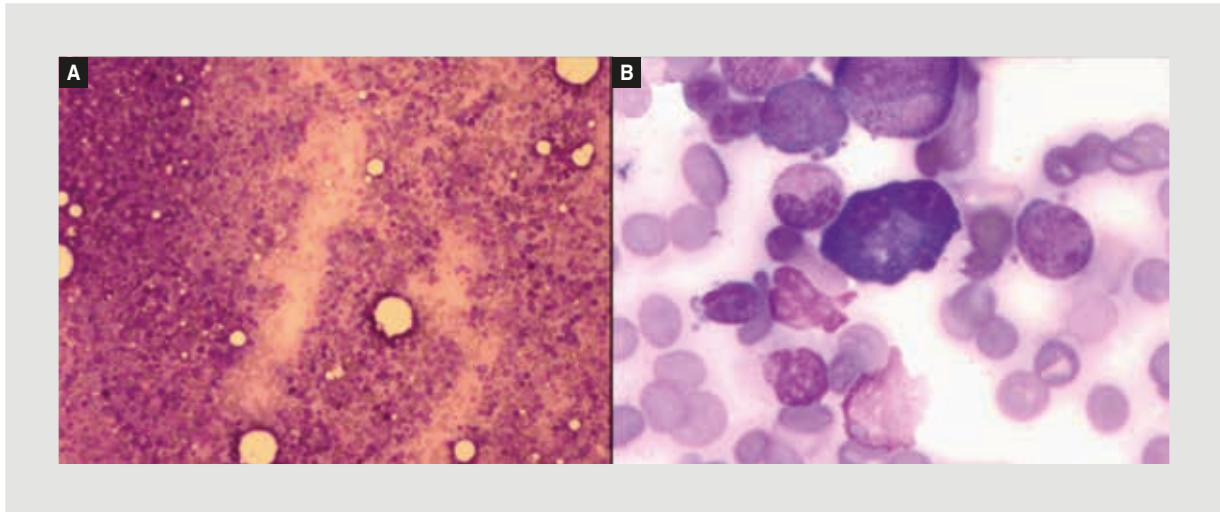


Figura 1. Médula ósea con hiper celularidad para la edad del paciente, visualizada a 10x (A). Incremento de células plasmáticas, algunas de ellas binucleadas, sin observarse displasia en las series eritroide, granulocítica ni megacariocítica, observado a 100x (B).

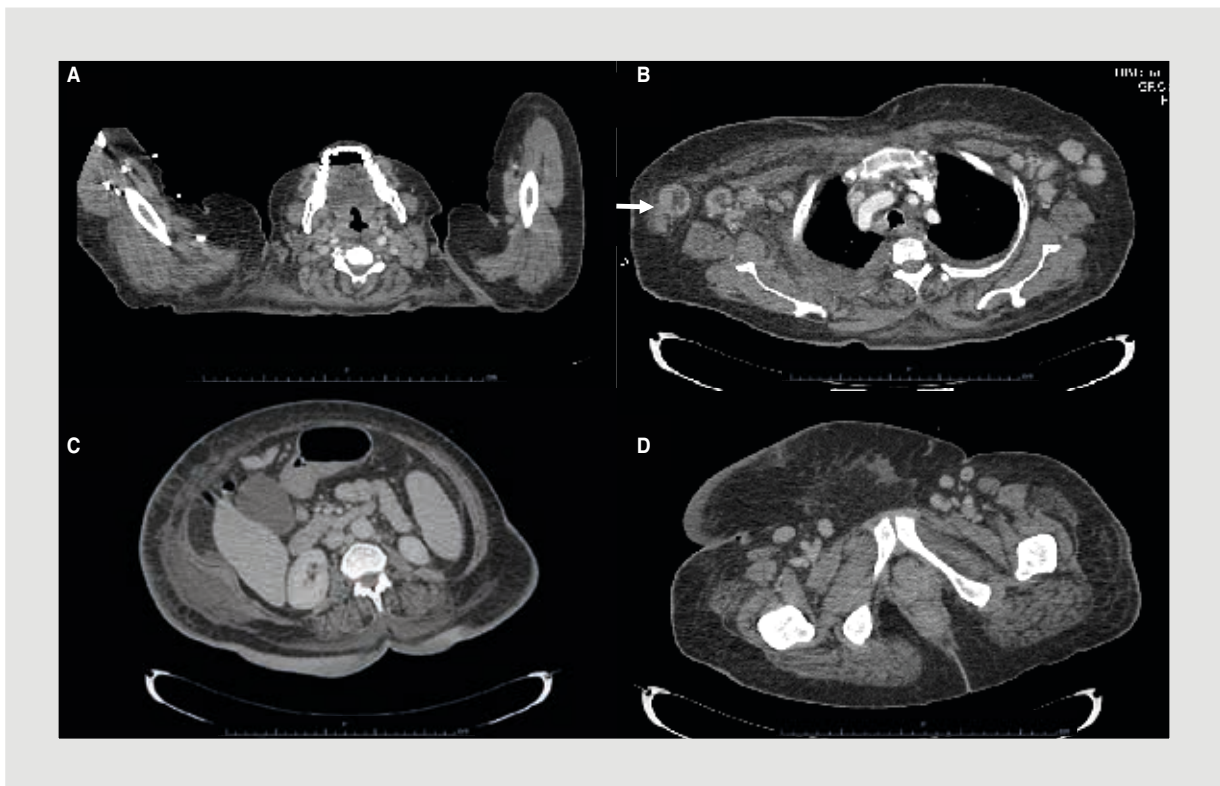


Figura 2. La tomografía computada demostró múltiples adenopatías localizadas en cuello (A), región axilar, la más grande de ellas de 2.8 cm fue biopsiada (B, flecha blanca), retroperitoneo (C) y región inguinal (D).

patogénesis de las enfermedades asociadas a HHV-8. Tal vez el ejemplo más importante es la proteína viral homóloga a IL-6 (vIL-6), la cual comparte un 25% de similitud con la IL-6 humana. La región del genoma del virus con mayor similitud a su contraparte

humana es la involucrada con la unión al receptor de IL-6 (IL-6R), sin embargo, su afinidad es mucho menor. Se ha propuesto que la vIL-6 puede disparar vías de señalización independientes al IL-6R a través de la activación de la glicoproteína 130 (gp130) o a través

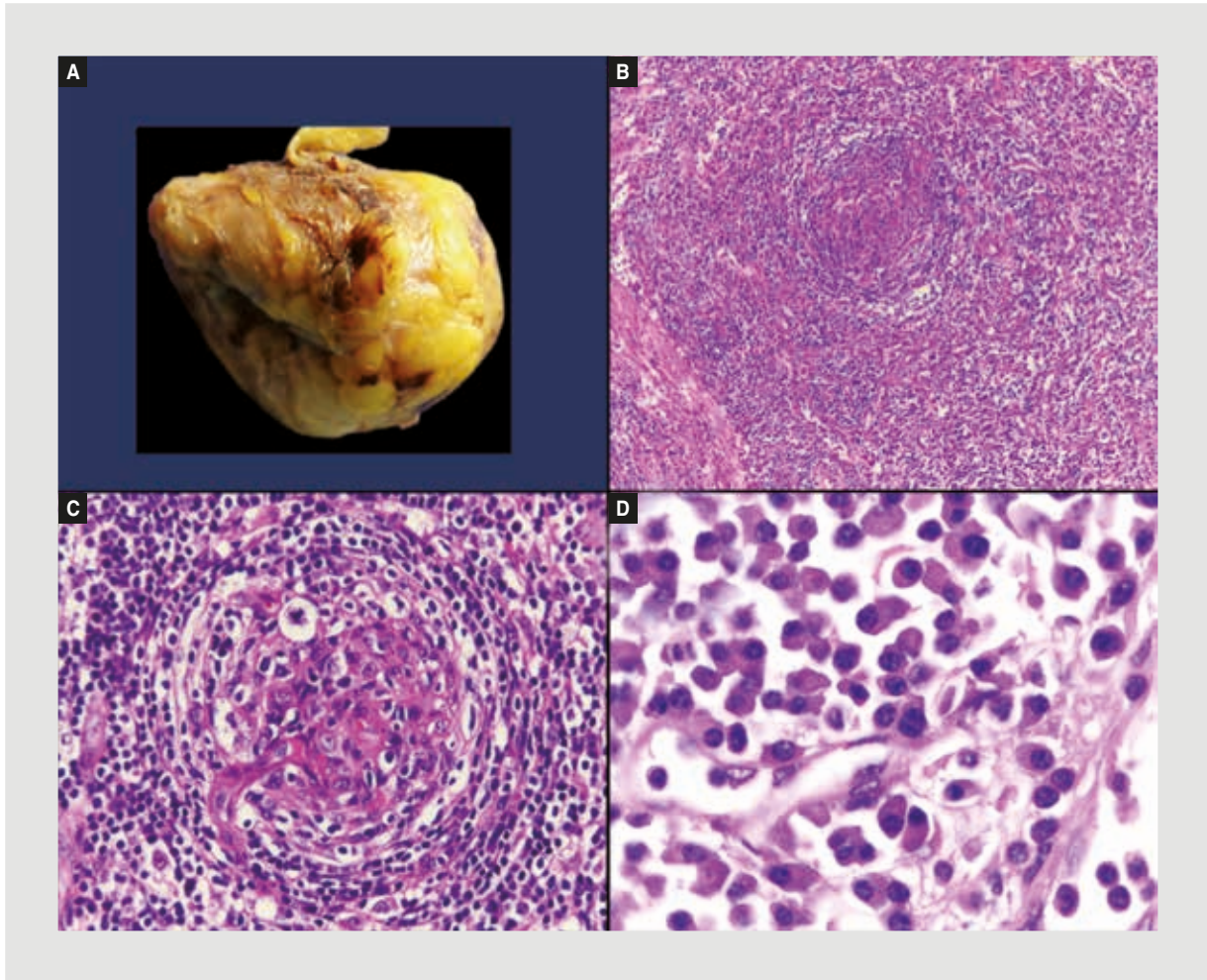


Figura 3. Se realizó biopsia excisional de ganglio linfático axilar de 2.8 cm en su diámetro mayor (A). La arquitectura del ganglio linfático se encuentra modificada debido a la presencia de folículos linfoides secundarios que sobrepasan la corteza (B). El folículo linfóide secundario presenta aumento del grosor en los vasos sanguíneos cuya pared presenta cambios hialinos, el denominado centro hialino vascular o imagen en lollipop (C). En otras áreas, predominantemente en la paracorteza se identifica aumento en el número de células plasmáticas (D).

de la producción de VEGF, la cual, a su vez, induce la producción de IL-6 por las células endoteliales de los ganglios linfáticos²⁻⁴.

Rol de la IL-6

La IL-6 es una citocina multifuncional la cual induce la diferenciación y proliferación de los linfocitos B y T. Se encuentra involucrada en la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda responsable del desarrollo de síntomas sistémicos acompañantes de enfermedades inflamatorias. Tiene un papel importante en la secreción de hepcidina, la cual interfiere negativamente con la absorción y uso de hierro⁵. La detección de IL-6 en los centros germinales de los ganglios linfáticos

implica que su producción por las células B está relacionada con la patogénesis de la enfermedad de Castleman multicéntrica³⁻⁶.

Localización

La enfermedad puede observarse en cualquier punto a lo largo de la cadena linfática, pero generalmente ocurre en el mediastino. El segundo lugar más común es la cabeza y el cuello, seguido de abdomen y retroperitoneo. Otros lugares menos comunes incluyen el piso de la boca, glándulas submandibulares, laringe, lengua, región palatal, y el espacio parafaríngeo. La presentación en glándula parótida es una forma extremadamente rara, reportándose solamente 26 casos en la literatura⁷.

Clasificación

La enfermedad de Castleman se presenta de distintas formas, históricamente se ha clasificado según su presentación anatómica (unicéntrica o multicéntrica) y tipo histológico (hialino-vascular o células plasmáticas). Puede existir una forma mixta hasta en el 15% de los pacientes³.

Presentación clínica

Los síntomas se deben principalmente a 4 fenómenos³: efectos compresivos por la masa tumoral, síntomas sistémicos relacionados a la activación de citocinas, retención hídrica (algunos pacientes con enfermedad multicéntrica presentan edema, ascitis, derrame pericárdico o pleural) o debido a enfermedades asociadas tales como linfoma o síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel (POEMS, o síndrome de Crow-Fukake). En general, la variedad hialino-vascular unicéntrica causa síntomas compresivos, mientras que los pacientes con variedad de células plasmáticas-multicéntrica se presentan con síntomas sistémicos. En pacientes infectados por VIH, la enfermedad generalmente es multicéntrica y su histología es plasmacítica o mixta. Los síntomas son más severos y la evolución es más rápida que en la población inmunocompetente. Es importante recalcar que la presentación clínica se correlaciona más con el subtipo histológico que con la presentación anatómica⁸.

Clasificación anatómica

La presentación unicéntrica es más común en niños y adultos jóvenes, el curso clínico generalmente es benigno, y la resección quirúrgica es posible en la mayoría de los casos. La localización torácica es la más común, apareciendo como una masa ganglionar mediastinal, la cual puede simular timoma, linfoma o neoplasias derivadas de la cresta neural, como schwannoma o neurofibroma. La forma hiliar puede mimetizar una neoplasia bronquial, mientras que la forma pericárdica puede confundirse con un quiste pericárdico. La manifestación pleural es inusual. En sistema gastrointestinal puede aparecer como una masa en la cola del páncreas asimilando un linfoma pancreático, adenocarcinoma o un tumor neuroendocrino^{7,9}.

La presentación de la enfermedad multicéntrica es más heterogénea. Es más común en la 4.ª o 5.ª décadas de la vida o en edades menores en personas

infectadas con VIH. Se asocia más a la variedad histológica de células plasmáticas^{3,9}. Los pacientes presentan fiebre nocturna, pérdida de peso, malestar general, anorexia y debilidad. La gran mayoría presenta linfadenopatías multifocales, las cuales son dolorosas. Es común encontrar en la exploración física hepatoesplenomegalia, ascitis, edema y derrames en serosas (pleura, pericardio). Los estudios de laboratorio revelan trombocitopenia, anemia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El grado de disfunción medular ósea puede ser severo, evolucionando a pancitopenia y falla orgánica.

Clasificación histológica

La enfermedad de Castleman también puede clasificarse en subtipos histológicos: hialino-vascular, células plasmáticas, mixto y plasmablastico. Este último fue reconocido recientemente.

El subtipo hialino-vascular se considera la forma más común y se asocia en mayor medida a enfermedad unicéntrica hasta en el 90% de los casos. Se caracteriza por ganglios linfáticos con centros germinales atróficos, ocasionalmente depleción linfoide, con aumento del espesor de los vasos sanguíneos del centro germinal que presenta cambios hialinos, que se disponen de manera concéntrica en el folículo linfoide. La zona del manto del folículo está bien desarrollada, y muestra una característica concéntrica tipo piel de cebolla en capas de linfocitos. Todo lo anterior permite que en la variante hialino-vascular se observe la clásica imagen en paleta (Lollipop). Las áreas interfoliculares tienen una proliferación prominente de pequeños vasos sanguíneos que frecuentemente tienen paredes hialinizadas gruesas y además puede haber depósitos de material hialino.

La variedad de células plasmáticas se encuentra únicamente en el 10% de los pacientes con enfermedad localizada y hasta en el 90% de los casos de enfermedad multicéntrica. La apariencia histológica es la de plasmocitosis intensa en las áreas interfoliculares de los ganglios linfáticos, con incremento marcado de las vénulas capilares y poscapilares. Las células plasmáticas pueden identificarse por su núcleo en «carátula de reloj» y la presencia de palidez perinuclear en forma de media luna^{1,3,8}.

Patrón imagenológico

El principal propósito de los estudios de imagen en la enfermedad de Castleman es identificar si se trata de

Tabla 1. Características de la enfermedad de Castleman según su centricidad

	Unicéntrica	Multicéntrica
Subtipo patológico predominante	Hialino-vascular	Células plasmáticas
Síntomas sistémicos	Raros	Comunes
Infección por VIH	Generalmente negativa	Generalmente positiva
Tratamiento	Quirúrgico/radioterapia	Quimioterapia
Pronóstico	Favorable	Pobre

enfermedad localizada o multicéntrica, además sirve para definir accesibilidad y resecabilidad en los casos que deban ser tratados con cirugía⁴. Se han descrito 3 patrones tomográficos: masa solitaria no invasiva (50%), masa infiltrativa dominante con linfadenopatías asociadas (40%) y linfadenopatía sin presencia de masa dominante (10%). La apariencia clásica de la variedad hialino-vascular es la de un nodo linfático solitario agrandado o masas nodales localizadas con reforzamiento homogéneo en fase contrastada. En comparación, la variedad de células plasmáticas presenta menor avidez por el medio de contraste¹⁰.

Tratamiento

El tratamiento médico de la enfermedad de Castleman depende de la variedad de presentación. La resección quirúrgica es curativa en la forma unicéntrica. La terapia con radiación ha mostrado mejorar los resultados en aquellos pacientes en los que no fue posible realizar resección completa. En enfermedad multicéntrica se ha reportado el uso de glucocorticoides, pero sus efectos son poco efectivos y de corta duración en pacientes VIH(+)^{9,11}. Algunos agentes antivirales enfocados a evitar la replicación de HHV-8 mostraron tasas de éxito variables en el tratamiento de la enfermedad multicéntrica^{12,13}. La inhibición de IL-6 con tocilizumab ha mostrado producir un efecto prolongado de remisión por más de 3 años¹⁴. Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, solo o en combinación mostró actividad significativa en pacientes con y sin infección por VIH¹⁵.

Discusión

La enfermedad de Castleman generalmente aparece en adultos jóvenes, sin predominancia de género, pero puede afectar a personas de cualquier edad. Se trata de un trastorno infrecuente, existe poca información

acerca de su epidemiología y su incidencia es desconocida. La presencia de masas en esta enfermedad comúnmente desencadena investigaciones fútiles en busca de otros tipos de tumores u otras enfermedades de origen infeccioso o inflamatorio, todos los cuales fueron descartados previo al diagnóstico en nuestro caso. Independientemente del subtipo histológico, la enfermedad se caracteriza por cambios en la arquitectura de los ganglios linfáticos que afectan a todos los compartimentos (folicular, germinal y del manto). Los ganglios se observan agrandados y muchas veces muestran áreas cicatriciales, consecuentemente, el examen citológico por aspiración con aguja fina es de muy poco valor, lo cual hace a la biopsia excisional fundamental y necesaria para establecer el diagnóstico^{1,3,8}. Desde el punto de vista clínico, no existe un punto de corte en cuanto al diámetro para predecir un resultado anormal en biopsia de ganglio, aunque algunas series reportan que un tamaño mayor a 2 cm es sugerente de malignidad¹⁶. Ante la sospecha de enfermedad hematológica primaria, la coordinación del equipo médico, quirúrgico y de anatomía patológica es fundamental para obtener una biopsia útil para el diagnóstico, debido a que el tratamiento con glucocorticoides y antibióticos puede modificar la arquitectura ganglionar y, por lo tanto, el resultado^{16,17}. En el presente caso la administración de glucocorticoides como inducción al tratamiento se inició posterior a la toma de BAMO y biopsia de ganglio axilar. Debido al importante papel que desempeña la infección por HHV-8 en la patogenia de la enfermedad, llama la atención que se haya presentado en una persona inmunocompetente, si bien este tipo de casos se encuentran reportados y bien identificados, esta no es la presentación común y es aún más singular el hecho de que sea multicéntrica. Otra peculiaridad relacionada a la centricidad es que el patrón histopatológico predominante fue de variedad hialino-vascular, asociación poco común (Tabla 1). Existe poca información publicada en la literatura internacional respecto a pacientes

VIH(-) con enfermedad de Castleman. El análisis más representativo fue realizado por Talat y Schulte y publicado en 2011¹⁸. En este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática de 416 pacientes, la cual incluyó 384 pacientes VIH(-) (92.3%), el desenlace fue supervivencia libre de enfermedad a 3 años (SLE). Se clasificó a los pacientes en 4 entidades nosológicas distintas: clase I. Enfermedad unicéntrica tipo hialino-vascular (49.5%); clase II. Otro (22.6%); clase III. Enfermedad multicéntrica tipo células plasmáticas (20.2%), y clase IV VIH(+) (7.7%). En pacientes VIH(-) se encontraron como predictores de desenlace en el análisis univariado la presentación multicéntrica OR 8.2 (3.4-19.4, $p < 0.0001$), el subtipo de células plasmáticas OR 6.7 (2.7-16.3, $p < 0.0001$), el género masculino OR 3.1 (1.4-7.1, $p < 0.005$), y la edad > 37 años OR 6.4 (2.4-16.6, $p < 0.0001$). La SLE a 3 años en los pacientes clase I fue de 92.5 vs. 45.7% en los clase III y 78% en los clase II ($p < .0001$). En pacientes VIH(+) la SLE a 3 años fue 27.8% y su presentación fue exclusivamente con enfermedad multicéntrica. Linfoma y sarcoma de Kaposi se observaron en el 59.3 y 9.4% de pacientes VIH(+) comparado con 2.6 y 3.6% en los VIH(-) ($p < .0001$). El síndrome de POEMS se observó únicamente en 7 pacientes (1.8%), todos VIH(-). En conclusión, consideramos que el presente caso es una presentación inusual de una patología poco frecuente como la enfermedad de Castleman. Ejemplifica la complejidad del abordaje diagnóstico del síndrome anémico, particularmente en ausencia de alteraciones en otras líneas celulares, y la importancia de la colaboración estrecha entre los servicios clínicos y el área de patología. El estudio de las adenopatías representa un verdadero reto diagnóstico ya que es un hallazgo clínico sumamente común, generalmente secundario a procesos benignos, inflamatorios o infecciosos; por otro lado, puede tratarse, como en este caso, de la primera manifestación de una enfermedad sistémica potencialmente mortal.

Agradecimientos

Al Dr. Rogelio Zacarías Castillo, por su cooperación en la revisión del texto final.

A todo el equipo de la División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González. En especial a: Dr. Luis Ignacio Bonilla Resendiz, Dra. Angélica Juárez López, Dra. Itzel Martínez Juárez, Dra. Zuleyma Nieto García y Dra. Vijaya Rivera Teherán.

Bibliografía

1. Waterston A, Bower M. Fifty Years of Multicentric Castleman's Disease. *Acta Oncol.* 2004; 43(8): 698-704.
2. Gantt S, Caspe C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:295-301.
3. Schulte KM, Talat N. Castleman's Disease: a two compartment model of HHV8 infection. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:533-43.
4. El-Ozta HE, Kurzrock R. Castleman's Disease: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *The Oncologist.* 2011;16:497-511.
5. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: From bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:619-26.
6. Vinzio S, Ciaroni L, Schlienger JL, et al. Isolated microcytic anemia disclosing a unicentric Castleman disease: The interleukin-6/hepcidin pathway? *Eur J Intern Med.* 2008;19:367-9.
7. Temirbekov D, Mine Z, Ergelen R, et al. Case report Castleman disease of the parotid gland: An unusual entity. *Otolaryngologiapolska.* 2014;68:208-11.
8. Roca B. Castleman's Disease. A review. *AIDS rev.* 2009;11:3-7.
9. Múzes G, Sipos F, Csomor J, et al. Multicentric Castleman's Disease: A Challenging Diagnosis. *Pathol Oncol Res.* 2013;19:345-51.
10. Bonekamp D, Horton K, Hruban R, et al. Castleman Disease: The Great Mimic. *RadioGraphics.* 2011;31:1793-807.
11. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6:255-66.
12. Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2004;103:4368-9.
13. Casper C, Nichols WG, Huang ML, et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood.* 2004;103:1632-4.
14. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 2007;46:771-4.
15. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3350-6.
16. Motyckova G, Steensm DP. Why does my patient have Lymphadenopathy or Splenomegaly. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012;26:395-408.
17. Henry M, Kamat D. Integrating basic science into clinical teaching initiative series: approach to lymphadenopathy. *Clin Pediatr.* 2011;50(8):683-7.
18. Talat N, Schulte KM. Castleman's Disease: Systematic Analysis of 416 Patients from the Literature. *The Oncologist.* 2011;16:1316-24.