

Journal Pre-proof

Enfermedad de castleman y afectacion renal: ¿hablamos de causalidad?
Revisión de una serie de casos

Gloria García Conejo Ana María Romera Segorbe Lucía González
López Pedro Fernández Migallón Pacheco Sara Anaya Fernández
Paz Castro Fernández Luis Javier Yuste Domínguez



PII: S0211-6995(25)00004-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.01.004>

Reference: NEFRO 1318

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 7 October 2024

Accepted Date: 7 January 2025

Please cite this article as: Conejo GG, Segorbe AMR, López LG, Pacheco PFM, Fernández SA, Fernández PC, Domínguez LJY, Enfermedad de castleman y afectacion renal: ¿hablamos de causalidad? Revisión de una serie de casos (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.01.004>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y AFECTACION RENAL: ¿HABLAMOS DE CAUSALIDAD? REVISIÓN DE UNA SERIE DE CASOS.

CASTLEMAN DISEASE AND KIDNEY DISEASE: ARE WE TALKING ABOUT CAUSALITY? REVIEW OF A SERIES OF CASES.

AUTORES: *Gloria García Conejo¹, Ana María Romera Segorbe¹, Lucía González López², Pedro Fernández Migallón Pacheco², Sara Anaya Fernández¹, Paz Castro Fernández¹, Luis Javier Yuste Domínguez³.*

1-Servicio de Nefrología. 2-Servicio de Anatomía Patológica. 3- Servicio de Medicina Intensiva. HGUCR. Ciudad Real. España

Correspondencia: glorya.83@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo poco común, de etiología incierta. Existen 3 patrones histopatológicos con manifestaciones clínicas diversas, desde adenopatías localizadas y curso clínico benigna hasta manifestaciones sistémicas de peor pronóstico y alto riesgo de evolucionar hasta procesos malignos.

Presentamos a continuación los casos de enfermedad de Castelman con afectación renal atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, entre 2017 y 2024. Describimos la evolución clínica y el manejo terapéutico de cada uno de ellos.

ABSTRAC

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disorder of uncertain etiology. There are 3 histopathological patterns with different clinical manifestations, from localized adenopathies and benign clinical course to systemic manifestations of worse prognosis and high risk of developing into malignant processes.

The following are cases of Castleman's disease with renal involvement treated in the Nephrology Service of the General University Hospital of Ciudad Real, between 2017 and 2024. We describe the clinical evolution and therapeutic management of each of them.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Castleman. Multicéntrico. Fracaso Renal.

KEY WORDS: Castleman's disease. Multicenter. Renal failure

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) o hiperplasia linfonodular angiofolicular, es un trastorno linfoproliferativo de etiología no clara, descrita por primera vez por Benjamín Castleman en 1956. (1)

Afecta con igual frecuencia a mujeres y hombres y suele ser más frecuente en adultos jóvenes.

Desde el punto de vista clínico, puede presentarse como una entidad localizada o unicéntrica (ECU), con aparición de uno o más ganglios linfáticos agrandados en una sola región del cuerpo y curso más indolente, o bien como con una

afectación múlticéntrica (ECM), con linfadenopatías generalizadas y un comportamiento más agresivo con afectación sistémica (fiebre, anemia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, aumento de la velocidad eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia). La ECM se subclasifica, además en ECM asociada al HHV-8, generalmente en pacientes inmunocomprometidos y la ECM idiopática (ECMi) que engloba a otras cuatro entidades diferentes: EMCi asociada a POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno monoclonal de células plasmáticas y cambios en la piel), Síndrome EMCi-TAFRO (trombocitopenia, anasarca, mielofibrosis, disfunción renal y organomegalia), EMCi-IPL (linfadenopatía plasmocítica idiopática) y la EMCi NOS o no específica. (2,3)

El diagnóstico de confirmación es histopatológico, describiéndose tres variantes: la hialino-vascular, la más frecuente (80-90%) que suele corresponder a las formas localizadas de la enfermedad; la variante plasmocelular (10%) asociada generalmente a la variante multicéntrica y con mayor frecuencia relacionada a procesos malignos y la variante mixta (2%) (4).

En relación con el tratamiento, parece haber consenso en cuanto al manejo quirúrgico de las variantes unicéntricas. No obstante, no existe hoy en día consenso en cuanto al tratamiento óptimo para la variedad multicéntrica (8).

Presentamos a continuación una serie de cuatro casos estudiados en nuestro centro entre los años 2017 y 2023. Tres de ellos mostraron variedad hialino-vascular, dos multicéntricos idiopáticos, con adenopatías de predominio retroperitoneal y el otro unicéntrico de localización cervical. El cuarto caso fue

de tipo multicéntrico VHH8 positivo con histología plasmocelular. Todos ellos asociaron enfermedad renal de base, la mayoría de etiología autoinmune.

CASOS REPORTADOS

Caso 1: Varón de 53 años, hipertenso de larga evolución y mala adherencia terapéutica, que acude a urgencias por crisis hipertensiva (TA 244/144 mmHg). A la exploración, destacan edemas bimaleolares, con resto anodino. En analítica, se objetiva anemia en rango transfusional (Hb 6.9 mg/dl) sin datos de hemolisis (Frotis sin esquistocitos, LDH 228 UI/L, Reticulocitos 0.79%, Haptoglobina 2.8 mg/dl. Coagulación normal, plaquetas 219.000 mcL). Si se objetiva deterioro importante de función renal (Cr 3.8 mg/dl) con proteinuria subnefrótica (cociente proteína/creatinina 0.82), sin hematuria. Sedimento no procede. Revisando estudios previos, sin datos desde 7 años antes, entonces tenía función renal normal, sin alteraciones urinarias. Se realiza estudio de HTA secundaria, con resultado negativo o normal. Además, se solicita protocolo glomerular con anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), crioglobulinas y anticuerpos anti receptor de fosfolipasa A2 (Anti PLA2R) negativos. Inmunoglobulinas con IgM 38 UI/ml, resto en rango. No pico monoclonal (Relación Kappapa/Lambda en suero 1.17) y complemento C3 y C4 también normal. Proteinograma sin alteraciones. Se solicitan además serologías (VHC, VHB, VIH, Sífilis), sangre oculta en heces y marcadores tumorales también negativos. Se realiza biopsia renal, con diagnóstico definitivo de ERC en contexto de HTA maligna/ acelerada. Durante el ingreso, adenopatía inguinal palpable de nueva aparición, por lo que se solicita TAC body donde informan de hepatoesplenomegalia y adenopatías

subcentimétricas supra e infradiafragmáticas, llamativas en número, y con captación en PET TAC, sugestivo de síndrome linfoproliferativo crónico. Se realiza biopsia de adenopatía inguinal, donde describen cambios compatibles con **Enfermedad de Castelman hipervascular, VHH8 y EVB-EBER negativo**. Se inicia tratamiento con corticoterapia a dosis de mg/kg día y siltuximab. Evolución posterior tórpida, con aparición de pancitopenia y empeoramiento de función renal (Cr 5.6 mg/dl) con aumento de proteinuria hasta rango nefrótico (6.5 por cociente proteína/creatinina), con síndrome nefrótico clínico y analítico. Como otras alteraciones asociadas, hipotiroidismo grave e hipergammaglobulinemia policlonal no presente previamente. En este contexto, insuficiencia respiratoria aguda y disminución del nivel de conciencia, con necesidad de traslado a UCI donde finalmente se produce éxitus por complicaciones cardíacas (tormenta arrítmica) a los dos meses del debut de la enfermedad hematológica.

Caso 2: Varón de 66 años, que acude al servicio de Urgencias por astenia, pérdida de peso y disnea progresiva de varias semanas de evolución. En alguna ocasión, febrícula. En radiografía de tórax, imagen nodular redondeada en lóbulo superior de pulmón derecho. Se amplía estudio con TAC donde confirman presencia de nódulo subpleural derecho bien delimitado de 9x7 mm, sin actividad metabólica en PET TAC. Además, describen adenopatías supra e infradiafragmáticas (laterocervicales mediastínicas, axilares, retroperitoneales periaórticas e interaortocava e inguinales bilaterales, las mayores de 12 mm). No organomegalias. Durante el ingreso, el paciente desarrolla un síndrome nefrótico clínico y bioquímico (cociente proteína/cr 6.5g) con microhematuria (sedimento 3-5 hematíes/campo) y función renal normal (Cr 0.85 mg/dl).

Revisando históricos, función renal previa normal, sin alteraciones urinarias. En el estudio inmunológico, anticardiolipina IgG (ACA) de 15 U/ml, ANCA positivo (no estudio por IFI), ANA positivo a título bajo (1/80), con anti-DNA y anticuerpos nucleares extraíbles (ENA) negativo y consumo del complemento (C3 de 57 mg/dl y C4 de 10 mg/dl). Además, anemia en rango transfusional (Hb 7.2 mg/dl), sin datos de hemolisis, trombopenia leve (plaquetas 138.000/mcL), aumento de VSG a 41 e hipergammaglobulinemia policlonal (IgG 1875 mg/dl, IgM 589 mg/dl, IgA 387 mg/dl). Se realiza entonces biopsia renal, donde informan de nefropatía membranosa con proliferación endocapilar focal y depósitos de C1q muy sugestivo de etiología secundaria. PLA 2R negativos en biopsia, C4d positivo. Se amplía estudio analítico con serologías (VHC, VHB, VIH, Sifilis) y marcadores tumorales negativos. Biopsia de medula ósea normal y punción de nódulo pulmonar solitario sin datos de malignidad. Se realiza finalmente biopsia de adenopatía inguinal, donde describen cambios compatibles con **Enfermedad de Castelman plasmocelular VHH8+** (VHH8 negativo en biopsia renal). Dado el proceso hematológico de base con afectación renal, se decide forma consensuada con servicio de Medicina Interna, iniciar tratamiento con corticoterapia (Prednisona 1 mg/kg día) y Rituximab (375 mg por 8 dosis en total) consiguiendo buena evolución clínica y analítica, consiguiendo la remisión completa a los 3 meses de tratamiento. En la actualidad, tras 4 años desde el diagnóstico y sin tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, el paciente se mantiene asintomático, con función renal conservada y adenopatías estables.

Caso 3: Mujer de 28 años que consulta por molestias en el cuello en contexto de masa cervical izquierda, de crecimiento lento e indolora. Refiere también

sudoración nocturna sin otra sintomatología B, sequedad bucal, no ocular y dolor habitual de espalda. A la exploración, además, lesiones cutáneas café con leche. Se realiza TAC body donde se confirma la presencia de adenopatías latero-cervicales bilaterales, la mayor de 1,5 cm y submaxilar, en cola de parótida izquierda con actividad metabólica en PET- TAC. No organomegalias. Se realiza biopsia de la adenopatía cervical izquierda, objetivando cambios compatibles con **Enfermedad de Castelman hialin vascular VHH8 y EVB-EBER negativo**. Durante el seguimiento por Medicina Interna, refiere aparición de rash malar ocasional y dolor articular habitual (manos y rodillas). Ante la sospecha de posible patología autoinmune asociada (LES vs Enfermedad de Sjögren) nos consultan para ampliar estudio. En analítica destaca: anemia leve (Hb 10.6 mg/dl) y leucopenia (38000mcL) con linfopenia leve. La función renal se mantiene normal, con hematíes y proteínas en orina (sedimento con 5-10 hematíes/ campo y cociente proteínas/creatinina 0.38). Revisando históricos, ya en analíticas previas presenta proteinuria y hematuria similar desde al menos 2 años previos. En el estudio inmunológico, ANA positivo (Título1/640) con anti- DNA y ENA negativos; anticoagulante lúpico (AL) positivo a títulos altos (IgM 70, IgG 200); ACA positivo (18 U/ml) e hipocomplementemia (C3 de 78 mg/dl y C4 de 6 mg/dl). VSG normal.

Se inicia tratamiento con corticoides a dosis bajas (Prednisona 0,5 mg/Kg/día), siltuximab y ácido acetil salicílico por el SAF analítico. Mala evolución clínica y radiológica, precisando ingreso en Nefrología por síndrome nefrótico florido (proteinuria de hasta 6 gramos, con hipoalbuminemia (2.8 g/dl) y edemas generalizados). Función renal normal. En este con texto, se inician tratamiento con bolos de corticoides intravenosos (500 mg por 3 dosis) junto con dosis oral

a mg/kg/día y se programa biopsia renal, con hallazgos anatomopatológicos compatibles con nefropatía lúpica tipo IV y alto índice de actividad (11/24). Se decide en este punto iniciar tratamiento con Rituximab (375 mg por 8 dosis) para abordaje conjunto de la nefropatía lúpica y la enfermedad de Castelman, consiguiendo remisión completa de ambas enfermedades. En la evolución posterior, estable desde el punto de vista hematológico y en remisión completa desde el punto de vista renal. Tratamiento de mantenimiento con prednisona 10 mg/día e hidroxicloroquina 200 mg/ día. Pequeño brote del lupus, a los dos años del diagnóstico, con proteinuria de 1.5 gramos, y mínimo deterioro de función renal reversible (Cr 1.45 mg/dl) de probable etiología prerrenal. En sedimento, microhematuria con proteinuria por cociente de 1.49. ANA positivos (título 1/320), sin haber llegado a negativizar en ningún momento, con anti-DNA negativo y AL positivo (IgM 40 IgG 140). También hipocomplementemia (C3 de 70mg/dl, C4 de 6.5 mg/dl). En ese momento se asocia Micofenolato 500 mg cada 12h que se aumenta hasta la dosis de 1500 mg/día. Desde el punto de vista renal, de nuevo remisión de la enfermedad (función renal normal, con microhematuria persistente y mínima proteinuria de 0.45g). Sin embargo, persiste clínica sistémica con artralgias y astenia, por lo que, se consensua con servicio de Reumatología asociar tratamiento con Belimumab. Buena evolución posterior ya desde los 6 meses de tratamiento. Actualmente, desde el punto de vista nefrológico, proteinuria residual en torno a 0.3-0.7 y función renal normal. No adenopatías y mejoría de la clínica sistémica. Continúa con prednisona a dosis bajas (5 mg/día), micofenolato 200 mg cada 12h y belimumab 10 mg/kg mensual, aunque con mala adherencia terapéutica.

Caso 4: Mujer de 45 años que consulta por nódulo mamario de crecimiento lento. En el estudio de imagen, describen lesión mamaria de aspecto benigno, pero de manera incidental, se describen adenopatías axilares bilaterales, sin lesiones a otro nivel ni organomegalias. No sintomatología sistémica en ese momento. Se realiza biopsia de uno de los ganglios axilares, con diagnóstico de **Enfermedad de Castelman hipervascular, HH8 y EVB-EBER negativo**. En el estudio complementario, analítica con función renal normal, sin alteraciones urinarias. Como resultado del protocolo inmunológico, ANA positivos a título bajo (1/160), con anti-DNA positivo, ENA negativos e hipergammaglobulinemia policlonal (IgG 1715 mg/dl, IgM 679 mg/dl, IgA 407 mg/dl). No consumo del complemento y ANCA, ACA, AL negativo. Biopsia de médula ósea sin datos de infiltración. A la entrevista dirigida, refiere lesiones en piel del escote en alguna ocasión, con rash malar, aftas orales y artralgias generalizadas que ahora no presenta. Se indica tratamiento con hidroxicloroquina 200mg/día y seguimiento. A los dos años del diagnóstico de Castleman, debuta con síndrome nefrótico clínico y bioquímico con proteinuria de 8 gramos, edemas bimaletales e hipoalbuminemia de 2.3 mg/dl y microhematuria de 5 hematíes/ campo en sedimento. Función renal normal. En el análisis inmunológico, persiste positividad de ANA, ahora a título de 1/640 con anti- DNA positivo y anti- ENA positivos (SS-A:+++, Ro 52:+++, SS-B:+, nucleosomas+, histonas +, AMA M2:+++). Hipergammaglobulinemia policlonal persistente y también consumo del complemento (C3 de 48mg/dl y C4 de 7mg/dl). Durante este tiempo, adenopatías estables. Se decide realizar entonces biopsia renal, con resultado anatomopatológico de nefropatía lúpica tipo IV. En este contexto, se mantiene tratamiento con antipalúdicos

(hidroxicloroquina 200 mg/día) y se inicia tratamiento con corticoides intravenosos (3 bolos de 500 mg) justo a dosis oral de mg/kg/día en pauta descendente y Micofenolato 250 mg cada 12 h, consiguiendo buena respuesta clínica y analítica. Actualmente, se mantiene en remisión completa, con función renal conservada y adenopatías estables. Mantiene tratamiento con prednisona 2.5 mg a días alternos con micofenolato en pauta descendente de 250 mg al día y antipalúdico. Se plantea por reumatología la posibilidad de asociar Belimumab antes de retirada completa de micofenolato.

DISCUSIÓN

Estudiamos en nuestro servicio, cuatro pacientes diagnosticados de EC entre los años 2017 y 2024.

La enfermedad se presentó con igual frecuencia en hombres que en mujeres, a diferencia de lo que se reporta en la literatura médica (1). La edad media de presentación fue de 48 años y la localización más frecuente para la presentación de las adenopatías fue la retroperitoneal. Sólo en el caso de ECU, se identificaron a nivel cervical. La **Tabla 1** recoge los datos epidemiológicos, características clínicas y resultados analíticos de todos los paciente.

Aunque según la literatura, la forma de presentación más habitual es la localizada (2,6,8), en nuestro caso, tres de los cuatro pacientes fueron diagnosticados de ECM, dos idiopática y uno asociada al VHH8. La variante más frecuente fue la hialinovascular, en el 75% de los casos y sólo un caso, el multicéntrico asociado a VHH8 se correspondió a la variante plasmocelular. Según la literatura, la EC asociada a VHH8 se relaciona con infección por VIH

en más del 40 % de los casos (9). En nuestro paciente, las serologías resultaron negativas. La **Figura 1** recoge la descripción anatomopatológica de los ganglios linfáticos.

En cuanto a la clínica, aunque según los estudios publicados, la afectación multicéntrica suele presentar un comportamiento más agresivo con afectación sistémica (7), en nuestra experiencia, sólo el tipo multicéntrico VHH8 positivo con variante plasmocelular se manifestó desde el inicio, con fiebre, anemia, astenia y pérdida de peso. Estas alteraciones parecen asociarse al aumento de secreción de IL-6 y con frecuencia puede complicarse con el desarrollo de amiloidosis, infecciones y enfermedades malignas, particularmente el sarcoma de Kaposi o el linfoma (5,9). En el resto de los pacientes, el motivo de consulta fueron las adenopatías palpables o su hallazgo incidental en el estudio por otras causa. Podríamos plantearnos aquí que la agresividad del cuadro, más que por la clasificación anatómica, podría venir determinada por la presentación histológica, correspondiéndose los casos más graves, con la variante plasmocelular. Esta hipótesis ya se defiende en algunos trabajos (5,9,10).

A pesar de que en ninguno de los casos de ECMi idiopáticos incluidos en el estudio, se realizó subclasificación según las entidades presentes en la literatura (POEMS, TAFIRO, IPL, NOS), observamos que uno de nuestros pacientes, además de las manifestaciones sistémicas comentadas, presentó organomegalia, trombopenia y alteraciones endocrinas graves, lo que nos hizo sospechar a posteriori de que pudiera tratarse de la variante POEMS. Éste fue el único caso de EC con afectación renal previa al diagnóstico y sin

enfermedad autoinmune de base asociada. En todos los demás pacientes (Casos 2,3,4), encontramos un sustrato inmunológico como el LES y GNM secundaria diagnosticados mediante biopsia renal. La duda que nos planteamos en este punto es, si nos encontramos ante manifestaciones autoinmunes de la EC o bien se trata de procesos autoinmunes cuya histología ganglionar se asemeja a la de la ECMi. Los dos casos con diagnóstico de LES (casos 3 y 4), son los que nos generan mayor incertidumbres, ya que según el consenso de expertos para el diagnóstico integrado de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática, entre el 15% y el 30% de los pacientes con lupus pueden mostrar una histopatología ganglionar similar a la de la ECMi (5). No encontramos en la literatura trabajos que profundicen en este aspecto, mas allá de la mención de enfermedades como el LES, la artritis reumatoides, el síndrome linfoproliferativo autoinmune y la enfermedad de Still como posibles criterio de exclusión para EC (5,17). En nuestra serie de casos, el diagnóstico de EC fue previo al de LES, con una brecha temporal de meses incluso de años hasta el debut de la enfermedad renal, por lo que se consideraron como entidades coexistentes, aunque con un sustrato inmunológico relacionado a efectos de tratamiento.

Del mismo modo, haciendo una revisión de la afectación renal del Castleman, son muy pocos los artículos que realizan una descripción detallada en este sentido, de ahí lo interesante de nuestro trabajo. La mayoría de los estudios revisados describen de forma somera una manifestación clínica marcada por fracaso renal agudo con aumento de la creatinina plasmática y síndrome nefrótico asociado, pero no aportan más datos en cuanto a valores analíticos y evolución cronológica del mismo (2,3,4,5). En nuestra serie de casos, sí que

hemos recogido estos aspectos. Como puede comprobarse en la **Tabla 1**, sólo un paciente (Caso 1), presentó deterioro de la función renal previa al diagnóstico de la EC, aunque su etiología no se consideró relacionada con la enfermedad hematológica en sí. El resto de los casos, y a diferencia de lo que se contempla en la literatura, conservaron función renal durante todo el proceso agudo. Sí que desarrollaron todos un síndrome nefrótico clínico y bioquímico, con una proteinuria marcada por encima de los 6 gramos y se objetivaron alteraciones en el sedimento urinario en forma de microhematuria, algo no descrito hasta el momento. En cuanto a la autoinmunidad, los ANA estuvieron presentes en todos los pacientes, con diferente titulación, aunque su carácter inespecífico nos impide establecer conclusiones al respecto. En todos estos casos, hubo consumo del complemento, algo que ya se contempla en la EC sin afectación renal (5,17). Sí que nos llamó la atención la presencia de ACA en la mayoría de los pacientes. Revisando la bibliografía, no encontramos hoy en día ninguna mención que relacione estos autoanticuerpos con la EC, por lo que quizás sería interesante tenerlo en cuenta para futuros estudios.

Finalmente, cabe destacar los hallazgos anatomopatológicos confirmados mediante biopsia de riñón, realizada a cada uno de nuestros pacientes. Dado que la afectación renal en la mayoría de los casos es muy poco frecuente, tampoco encontramos grandes estudios que con un patrón claro establecido. Revisando publicaciones de casos clínicos aislados y pequeñas series de casos parece que las dos lesiones más frecuentemente encontradas a nivel histopatológico en pacientes con EC y afectación renal fueron de microangiopatía trombótica-like (MAT-like) y amiloidosis secundaria (13,14,15). Sin embargo, como puede observarse en la **Figura 2**, la descripción

anatomopatológica en nuestra muestra difiere de lo publicado hasta la fecha. En la mayoría de los casos, se describe un engrosamiento de la membrana basal, con imágenes de “apolillado” y una expansión mesangial, con proliferación endocapilar a expensas de células mononucleares y algunos neutrófilos. En el compartimento intersticial, se describe una leve fibrosis, con mínima necrosis a nivel tubular y sin infiltrado inflamatorio o mínima presencia de mononucleares. Tampoco se objetivó en la mayoría de los casos daño alguno a nivel vascular. El caso número 1, sí presentó daño vascular, con hiperplasia intimal asociado a HTA maligna, pero en ningún momento se planteó relación con EC. En todos ellos, la tinción para Rojo Congo fue negativa y la inmunofluorescencia directa estuvo en consonancia con el diagnóstico renal emitido como puede verse en las imágenes.

Finalmente, en cuanto al tratamiento de la forma localizada existe en la literatura el criterio uniforme que debe ser tratada quirúrgicamente (4,10,11). Sin embargo, en nuestro caso, en el único paciente catalogado como variante unicéntrica (Caso 3), se optó por el manejo médico y seguimiento.

Respecto al tratamiento de las variantes multicéntricas, no parece haber consenso. Se han obtenido resultados variables con quimioterapia sola, en combinación con esteroides y también radioterapia (12, 15,16). En nuestro caso, el paciente número 1 fue tratado con siltuximab, quizá porque la afectación renal se atribuyó a una etiología no autoinmune desde el principio. En los otros dos pacientes con variantes multicéntricas, se prefirió el uso de Rituximab para abordaje conjunto de ambos procesos. La mayoría de ellos, recibieron además tratamiento con corticoides desde el inicio.

Hasta la fecha, los 3 casos que continúan vivos se encuentran asintomáticos, incluido la variante plasmocelular y sin actividad de la enfermedad autoinmune a nivel renal. Debido a la naturaleza potencialmente maligna de la forma multicéntrica o plasmocelular los pacientes deben ser vigilados y evaluados periódicamente sin que se haya descrito hasta la fecha el tiempo de seguimiento necesario para considerar curación. No puede descartarse la aparición a largo plazo de complicaciones como el sarcoma de Kaposi o el linfoma no Hodgkin.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo benigno poco común, que se presenta a nivel ganglionar como una hiperplasia folicular linfoide.

Entre sus manifestaciones clínicas, la afectación renal es muy poco frecuente, apareciendo en la mayoría de los casos como síndrome nefrótico clínico y bioquímico con o sin deterioro de la función renal.

No se conoce una autoinmunidad específica asociada a esta entidad. Nuestro resultados sugieren que los anticuerpos anticardiolipinas podrían estar presentes cuando hay procesos autoinmunes asociados, aunque se necesitaría estudios más amplios para establecer una relación directa. Tampoco encontramos un patrón histológico constante en la biopsia renal. El engrosamiento de la membrana basal, con expansión mesangial y proliferación endocapilar son los hallazgos más repetidos en nuestro estudio. No objetivamos daño a nivel vascular ni positividad para rojo congo.

Se hace evidente la necesidad de más estudios, así como compartir y analizar cada uno de los casos diagnosticados en cada centro para entender mejor la patogenia, la fisiopatología y la evolución natural de esta enfermedad ya que sólo así nos permitirá mejorar las opciones diagnósticas y terapéuticas de la misma.

Journal Pre-proof

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956; 9: 822-30.
- 2- Fiefler-Velasquez E, Gourzon-Taylor C, Goyenaga-Hernandez P, Lopez-Castro J. Enfermedad de Castleman. Reporte de 14 casos de 1990-2002 en el "Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia", dos con presentación inusual y revisión de la literatura. *Acta Médica Costarricense*, 2005.45:137-143.
- 3- Rodríguez Silva H, Buchaca Faxas E, Machado Puerto I, Pérez Román G, Perez Caballero D. Enfermedad de Castleman. Presentación de 5 casos. *Anales de Medicina Interna*, 2005.22:1; pp24-27.
- 4- Anzures-Gómez PK, Camacho-Becerra C, Castro-Rubio JA, Rosas-Tototzintle R, Díaz-Castillo J, Abendaño-Rivera DF, González-González L, García-Juárez MA, EscutiaCuevas HU, Navarro-Alvarado R. Enfermedad de Castleman. *Rev Hematolog Mex*, 2021;22(4):225-231.
- 5- Documento de Consenso de expertos para el diagnóstico integrado de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática. SEAP, SEMI, SEHH. 18 marzo de 2022.
- 6- Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasma blastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasma blastic lymphoma. *Blood*. 2000;95(4):1406-1412.
- 7- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyalino-vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-83.

- 8- Na J, Liu P, Wang RG, Wang LC, Zou WZ. A clinopathological study of Castleman's disease. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003; 32 (6): 521-524.
- 9- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998; 128 (8): 657-662.
- 10-Frizzera G. Castleman's Disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 326-64.
- 11-Coca Prieto I, Ortega Jiménez MV, Fernández Ruiz E, Gavilán Carrasco JC, Bermúdez Recio F. Localized Castleman's disease: description of a case and review of the literature. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 534-536.
- 12-Paterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20 (6): 636-47.
- 13-Arinsoy T, Yilmaz M, Atao lu Ö, Bali M, Sindel S. Castleman's disease with renal amyloidosis and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2713-6
- 14-El Karoui K, Vuiblet V, Dion D, Izzedine H, Guitard J, Frimat L, et al. Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:599-609.
- 15-Perfetti V, Bellotti V, Maggi A, Arbustini E, De Benedetti F, Paulli M, et al. Reversal of nephrotic syndrome due to reactive amyloidosis after excision of localized Castleman's disease. *Am J Hematol* 1994; 46:189-93
- 16-Gonzalez García A, Moreno Cobo MA, Patier de la Peña JL. Diagnostico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Cin Esp.* 2016; 216 (3):146-156.

17-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 Mar 23;129(12):1646-1657.

Journal Pre-proof

TABLA 1: datos epidemiológicos, características clínicas y resultados analíticos de los pacientes con EC.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
SEXO	Varón	Varón	Mujer	Mujer
EDAD (años)	53	66	28	45
ENF. AUTOINMUNE ASOCIADA	NO: ERC + HTA MALIGNA	GNM	LES + SJOGREN	LES
TIPO ENFERMEDAD DE CASTLEMAN (EC)	ECM	ECM	ECU	ECM
SUBTIPO EC	¿POEMS?	VHH8+	-	ECMi (NOS)
DIANOSTICO HISTOLÓGICO DE EC	HIALINOVA SCULAR	PLAMOCE LULAR	HIALINOVA SCULAR	HIALINOVA SCULAR

LOCALIZACIÓN GANGLIOS	<i>Supra e Infra diafragmáticos</i>	<i>NPS + Supraclavicular + Axilar e Inguinal bilateral + Hilio- mediastino</i>	<i>Latero- cervical bilateral + submaxilar</i>	<i>Mama derecha + axilar bilateral</i>
GANGLIO BIOPSIADO	<i>INGUINAL</i>	<i>INGUINAL</i>	<i>CERVICAL</i>	<i>AXILAR</i>
FIEBRE	<i>NO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
ASTENIA	<i>SI</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
PÉRDIDA DE PESO	<i>NO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
PIEL	<i>NO</i>	<i>NO</i>	<i>MANCHAS CAFÉ CON LECHE</i>	<i>NO</i>
ANASARCA	<i>SI</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>
ANEMIA	<i>SI (Hb 6.7 mg/dl)</i>	<i>SI (Hb 7.2 mg/dl)</i>	<i>SI (Hb 10,6 mg/dl)</i>	<i>NO</i>
ELEVACION DE VSG	<i>SI</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO</i>

TROMBOPENIA	SI	NO	NO	NO
HIPERGAMMAGLOBULINEMIA	SI	SI	NO	SI
HIPOCOMPLEMENTEMIA (mg/dl)	NO	SI (C3 de 57 y C4 de 10)	SI (C3 de 78 y C4 de 6)	SI (C3 de 48 y C4 de 7)
ALTERACIONES ENDOCRINAS	SI	NO	NO	NO
MEGALIAS	SI	NO	NO	NO
FRACASO RENAL AGUDO/CRÓNICO	SI	NO	NO	NO
Cr BASAL (mg/dl)	3.8	0.79	0.72	0.78
COCIENTE Proteína/ Cr BASAL	0.82	Negativa	0.2-0.4	Negativa
Cr al DEBUT (mg/dl)	5.6	0.85	0.9	0.75

COCIENTE <i>Proteína/ Cr al</i> DEBUT EC	6.5	6.5	6	8
MICROHEMATURI A <i>(hematíes/campo)</i>	Negativa	3-5 <i>hem/campo</i> o	5-10 <i>hem/campo</i>	5 <i>hem/campo</i>
Cr FINAL (mg/dl)	8.5	0.79	0.84	0.68
COCIENTE <i>Proteína/Cr FINAL</i>	No datos	Negativa	0.3- 0.7	Negativa
BIOPSIA MEDULA OSEA	No realizada	Normal	Normal	No realizada
PROTOCOLO GLOMERULAR	Negativo	ANA 1/80 ANCA positivos <i>(Ni IFI)</i> ACA 15	ANA 1/640 AL: IgM 70, IgG 200 ACA 18	ANA 1/160 ANTI-DNA positivos ACA 16
SEROLOGIAS <i>(VIH, VHB, VHC)</i>	Negativas	Negativas	Negativas	Negativas
MUERTE	SI	NO	NO	NO

TRATAMIENTO	<i>STX + CS</i>	<i>RTX + CS</i>	<i>RTX + CS</i>	<i>NO → CS+</i>
				<i>Micofenolato</i>

Journal Pre-proof

FIGURA 1:

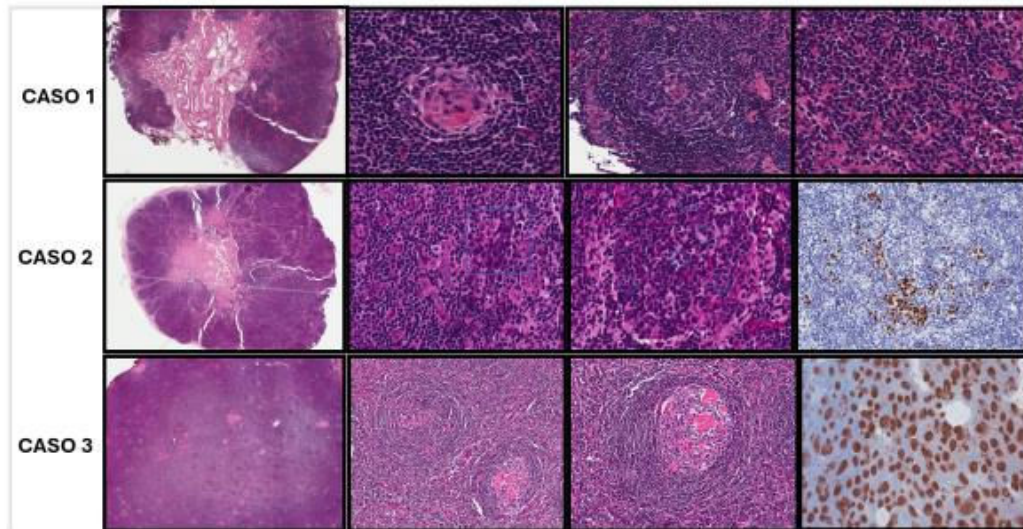


FIGURA 1: Descripción anatomopatológica de ganglios linfáticos. CASO

1: A- Panorámica de parte del ganglio linfático con medular central y cortical de patrón folicular con sinusoides dilatados. B- A mayor aumento, folículos linfoides hipoplásicos- atróficos, en los centros germinales vasos de pared hialinizada y rodeados por células linfoides del manto concéntricas (“disposición en capas de cebolla”). C -En zonas interfolliculares se observa proliferación de células plasmocitoides de aspecto maduro. D - No hay imágenes de técnica IHQ, pero el resultado fue negatividad para HHV8 y EBV-EBER, así como expresión politépica de cadenas ligeras. Expresión positiva de CD30 limitada a blastos foliculares. **CASO 2:** A- Panorámica: Biopsia escisional de ganglio linfático con medular central y corteza ganglionar con borramiento de la arquitectura habitual del ganglio. B- Presencia de agrupaciones de blastos (recuadro). C -Marcada linfoplasmocitosis (plasmáticas marcadas con círculos). D- IHQ muestra positividad en los blastos para HHV-8. **CASO 3:** A -Panorámica. Biopsia escisional de ganglio linfático con patrón folicular. B y C - A mayor aumento folículos linfoides hipoplásico-

atróficos, en los centros germinales vasos de pared hialinizada y rodeados por células linfoides del manto de forma concéntrica (“disposición en capas de cebolla”). D -IHQ muestra marcada expresión de CD23 y CD21 en centros germinales. **CASO 4:** No hay imágenes.

FIGURA 1:

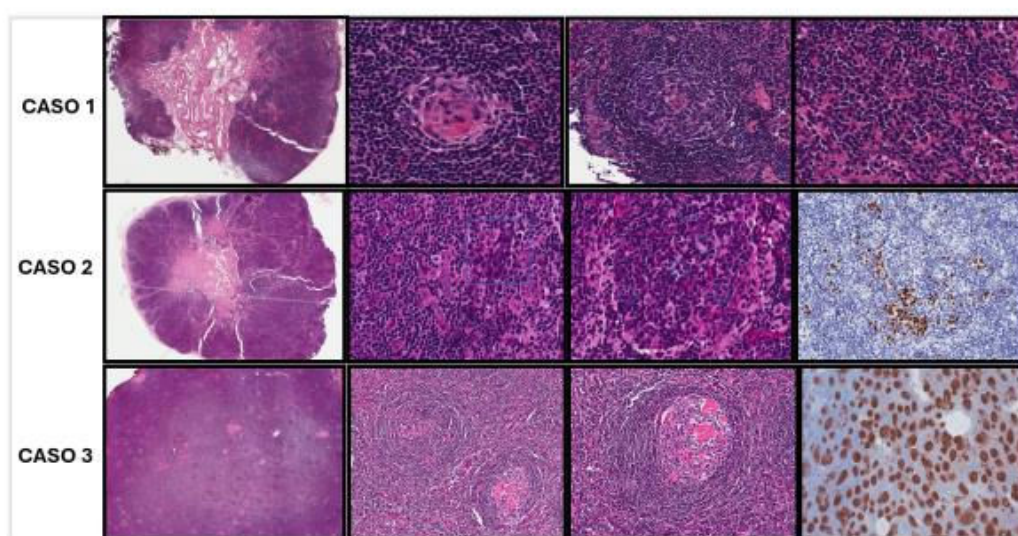


FIGURA 2: Descripción anatomopatológica de riñón. CASO 1: A y B- A nivel glomerular, cambios isquémicos con retracción del penacho y corrugamiento de las membranas basales glomerulares. (HE y Plata Metenamina). C-Intersticio con inflamación moderada de células mononucleadas, túbulos con ocasionales cambios regenerativos epiteliales y aplanamiento y pérdida del ribete en cepillo del epitelio. (HE). D- Arteria de mediano calibre con paredes engrosadas, degeneración mixoide de la íntima y marcada disminución de la luz. (HE). **CASO 2:** A- Detalle de un glomérulo con engrosamiento de las membranas basales (flechas), con expansión mesangial focal. Con plata metenamina (No mostrado) se observaban imágenes de

“apolillado” y ocasionales “spikes”. B- Tinción con IHQ para PLA2R negativa. C- Mediante IFD se visualizan depósitos parietales granulares de aspecto subepitelial para anticuerpos IgG (mostrados), C3, C1q, Kappa y Lambda.

CASO 3: A- Detalle de glomérulo a mayor aumento con afectación difusa a expensas de proliferación endocapilar, presencia de dobles contornos y engrosamiento de la membrana basal, además de la presencia de neutrófilos (circulo) y fenómenos de cariorexis (flechas). B- Tinción con IHQ para PLA2R positivo. C- Mediante IFD depósitos mesangiales, subendoteliales y subepiteliales granulares (flechas) muy intensos con todos los antisueros (IgG, C3 (mostrado), C1q, IgM, Kappa y Lambda), patrón “full house”. **CASO 4:** A- Detalle de glomérulo con proliferación endocapilar segmentaria (estrella) de células mesangiales y células mononucleadas. imágenes sugestivas de dobles contornos. B-Detalle de glomérulo con dobles contornos (flecha) y proliferación endocapilar segmentaria (estrella). C- IFD: depósitos intensos granulares mesangiales y parietales de todas las inmunoglobulinas y complemento siguiendo el patrón de C3 que se muestra.

