

Consenso de expertos para el diagnóstico integrado de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi)

SEAP-IAP

SEMI



Con el patrocinio de



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE AUTORES	3
SIGLAS	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS DEL DOCUMENTO	5
ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA	6
Clasificación.....	6
Etiopatogenia.....	7
Epidemiología.....	7
Presentación clínica.....	7
Características histopatológicas.....	8
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA	10
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Método Delphi.....	12
Estrategia de búsqueda.....	13
Selección de panelistas.....	14
Evaluación de las aseveraciones y criterios de consenso.....	14
Presentación de los resultados.....	15
RESULTADOS GENERALES DEL CONSENSO	15
RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA	16
Recomendaciones generales.....	16
Recomendaciones sobre la clínica y pruebas de laboratorio.....	17
Recomendaciones sobre las pruebas de imagen.....	19
Recomendaciones sobre la toma de muestras para anatomía patológica.....	19
Recomendaciones sobre el estudio histopatológico.....	19
Recomendaciones para la elaboración del informe anatomopatológico.....	20
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA	21
Enfermedad de Castleman unicéntrica.....	21
Enfermedad de Castleman multicéntrica-POEMS.....	23
Enfermedad de Castleman multicéntrica-VHH-8+.....	25
Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática-NOS frente a enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática-TAFRO.....	25
Infecciones.....	27
Tumores.....	28
Procesos autoinmunes/autoinflamatorios.....	28
Manifestaciones autoinmunes de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática y enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias asociadas.....	29
Patologías autoinmunes/autoinflamatorias con histología similar a la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.....	30
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37
Anexo 1. Panelistas participantes en el consenso.....	37
Anexo 2. Resultados generales del consenso y tablas con aseveraciones y grado de acuerdo.....	39

ÍNDICE DE AUTORES

Sociedad Española de Anatomía Patológica

Santiago Montes-Moreno

Servicio de Anatomía Patológica y Laboratorio de Hematopatología Traslacional, Valdecilla/IDIVAL. Santander, España.

Fina Climent

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Máximo Fraga

*Departamento de Ciencias Forenses, Anatomía Patológica, Xinecoloxía e Obstetricia, Facultade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela.
Servizo de Anatomía Patológica, Hospital Clínico-Universitario de Santiago de Compostela, España.*

Sociedad Española de Medicina Interna

Andrés González García

Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Minoritarias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

José Luis Patier

Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Minoritarias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

Ángel Robles-Marhuenda

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Ramón García-Sanz

Hematology Department, University Hospital of Salamanca & Cancer Research Center (CiC-IBMCC, CSIC/USAL), Center for Biomedical Research in Network of Cancer (CIBERONC), Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca.

Enrique M. Ocio

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Universidad de Cantabria. Santander.

José Tomás Navarro Ferrando

Laboratorio de Hematología del Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

El papel de EUSA Pharma, como patrocinador, se ha limitado exclusivamente al soporte económico y no ha intervenido en la redacción de los contenidos del documento

SIGLAS

EC	Enfermedad de Castleman
ECU	Enfermedad de Castleman unicéntrica
CMV	Citomegalovirus
ECM	Enfermedad de Castleman multicéntrica
ECMi	Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática
FDG	Fluorodesoxiglucosa
GPC	Guías de práctica clínica
IIC	Intervalo intercuartílico
IHQ	Inmunohistoquímica
IL	Interleucina
LANA	<i>Latency-associated nuclear antigen</i>
LES	Lupus eritematoso sistémico
NOS	<i>Not otherwise specified</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
POEMS	Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
RAND/UCLA	RAND Corporation/ University of California Los Angeles
SEAP	Sociedad Española de Anatomía Patológica
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
sIL-2R	Receptor de interleucina soluble-2
SLPA	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
SUV	Valor estandarizado de captación (<i>standardized uptake value</i>)
TAFRO	Trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica, y organomegalia
TC	Tomografía computarizada
VEB	Virus de Epstein-Barr
VEFG	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHH-8	Virus herpes humano tipo 8
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

La **enfermedad de Castleman** (EC) es un síndrome adenopático que abarca un espectro de trastornos que comparten algunas manifestaciones clinicopatológicas.

La EC se clasifica en **EC unicéntrica** (ECU) y **EC multicéntrica** (ECM)^[1]. Un subtipo de la ECM está causada por el virus herpes humano 8 (VHH-8), mientras que los casos de ECM negativos para el HHV-8 tienen un origen desconocido y se conocen como **ECM idiopática** (ECMi)^[1]. Además, hay entidades que puedan presentar cambios histopatológicos de tipo EC, principalmente patología autoinmune o autoinflamatoria, patología infecciosa y el síndrome POEMS (acrónimo de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel).

La **ECMi** representa entre un tercio y la mitad de todos los casos de ECM y puede darse en individuos de cualquier edad. Es un trastorno **poco frecuente y potencialmente mortal** que se manifiesta con síntomas inflamatorios sistémicos, proliferación linfoide policlonal, citopenias y disfunción de múltiples órganos y sistemas^[1].

El **mecanismo patogénico** fundamental de la ECMi es una actividad desregulada de las citocinas, principalmente de la interleucina 6 (IL-6), lo que provoca linfadenopatía y síntomas inflamatorios sistémicos^[2].

Hay numerosas enfermedades que pueden compartir **características clínicas e histopatológicas con la ECMi**. Además, la ECMi se puede asociar a un amplio espectro de trastornos autoinmunes o autoinflamatorios, por lo que el diagnóstico diferencial puede resultar muy complejo^[1,3].

En este documento se ofrece una **aproximación multidisciplinar y consensuada** al diagnóstico de la ECMi cuyo objetivo es ofrecer una herramienta práctica y útil tanto para clínicos como para patólogos.

OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

El **objetivo principal** del documento es normalizar el proceso de diagnóstico clínico y anatomopatológico de los pacientes con ECMi desde una perspectiva multidisciplinar.

Los **objetivos específicos son los siguientes:**

- Consensuar el método de obtención de la muestra y el estudio anatomopatológico recomendado ante la sospecha clínica de EC. Esto incluye tipos de biopsia de

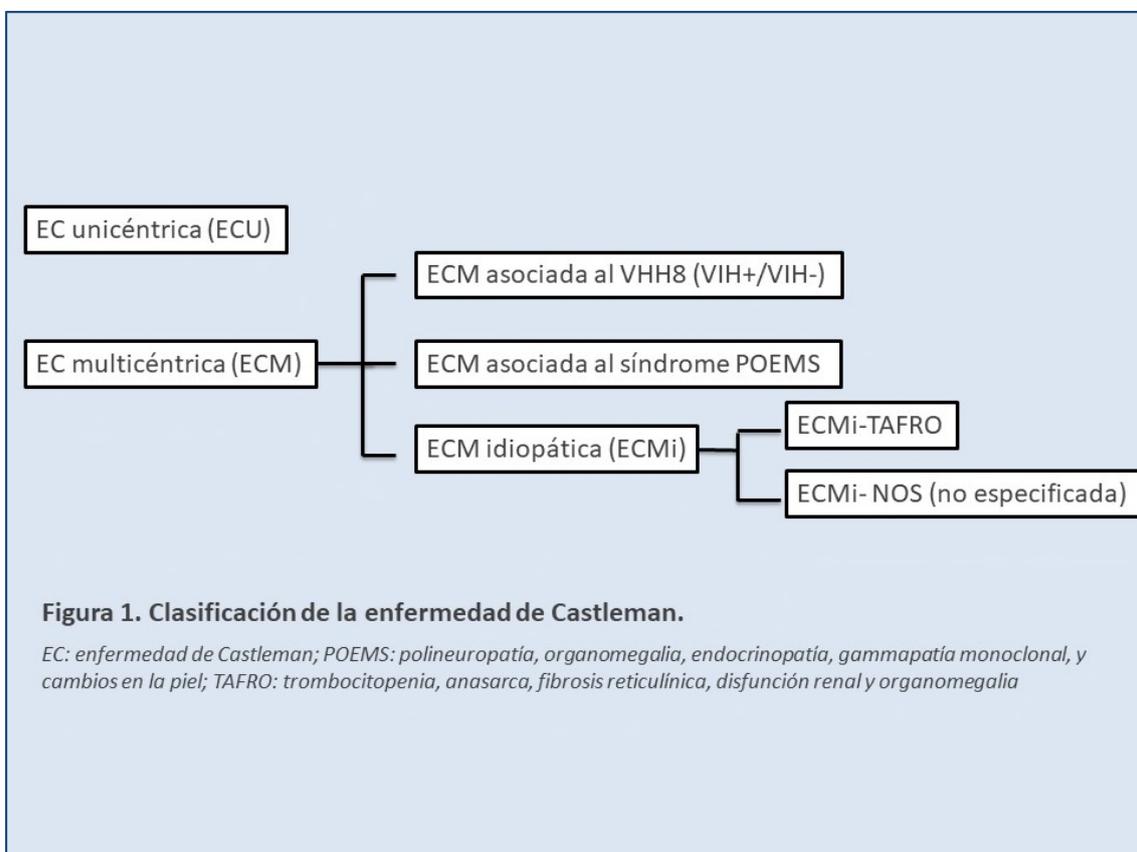
elección y recomendaciones sobre el estudio histopatológico e inmunohistoquímico de cada caso.

- Acordar cuál es la información clínica y de laboratorio relevante y pertinente para el diagnóstico anatomopatológico de ECMi.
- Generar recomendaciones para el informe de diagnóstico anatomopatológico de los casos.

ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA

Clasificación

La EC incluye la ECU y la ECM, esta última se subdivide a su vez en tres entidades: la ECMi, la ECM-VHH-8+ y la ECM-POEMS. Por su parte, la ECMi se clasifica en **ECM no especificada o ECMi-NOS** (*not otherwise specified*) y **ECMi-TAFRO** (Figura 1)^[1,3,4]. El síndrome TAFRO corresponde al acrónimo de un subtipo de ECMi caracterizado por trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica y organomegalia^[5].



Etiopatogenia

La etiología de la ECMi sigue siendo desconocida. La enfermedad se asocia a una **proliferación linfocitaria policlonal** y a una **elevación de la concentración en sangre de varias citocinas** que podrían deberse a trastornos autoinmunes, o a alguna infección viral no identificada^[6]. Se caracteriza por una **tormenta de citocinas** en cuya patogénesis tiene un papel primordial la **IL-6**. La inhibición de esta citocina y los tratamientos inmunosupresores pueden mejorar la sintomatología^[6].

Por otra parte, es frecuente que la EC se asocie a **fenómenos autoinmunes** y es probable que ambos trastornos compartan los mismos mecanismos fisiopatológicos^[7]. La IL-6 es una citocina multifuncional que puede ser responsable de los fenómenos autoinmunes en la ECMi al inducir **la expansión de los linfocitos B** productores de autoanticuerpos, entre otros mecanismos^[8]. Además, la IL-6 también podría alterar la regulación de la **respuesta celular** al inducir la proliferación y diferenciación de las células T. Así mismo, el aumento de las **células NK** observado en estos pacientes sugiere que se asocia a alteraciones del **sistema inmunitario innato** que también pueden participar en el desarrollo de la autoinmunidad^[7].

Epidemiología

La **epidemiología** de la EC no se conoce bien, aunque es una patología rara^[1,9]. La **incidencia anual estimada de ECU y ECM** en los Estados Unidos es de 4.300 a 5.200 casos, aunque hay estudios que han estimado una incidencia más baja^[3].

Dentro del espectro de la enfermedad, la **ECU es la forma más frecuente**. Se estima que tiene una incidencia de 16 casos por millón de personas al año^[9].

La **ECMi** por su parte podría representar **entre un tercio y la mitad** de todos los casos de **ECM**^[1]. Se estima que la incidencia de ECMi podría estar en torno a **5 casos por millón de personas al año**^[9].

Presentación clínica

La **ECM** se caracteriza por presentar **síntomas inflamatorios sistémicos y trastornos analíticos** y un curso que puede ser grave e incluso mortal. Los síntomas suelen progresar rápidamente, aunque, debido a la rareza de la enfermedad, el diagnóstico a menudo se retrasa. La ECU puede cursar de manera asintomática, pero no así la ECM.

Los síntomas más relevantes de la ECMi se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática

Fiebre
Linfadenopatía generalizada, generalmente de volumen relativamente pequeño
Esplenomegalia (que puede ser de gran tamaño) y, en algunos casos, hepatomegalia
Pérdida de peso
Elevación de los marcadores inflamatorios
Anemia (puede haber otras citopenias)
Hipoalbuminemia
Síndrome de fuga capilar (<i>capillary leak syndrome</i>) y deterioro renal
Anasarca

Características histopatológicas

Clásicamente, la histopatología de la EC se ha dividido en tres subtipos: una forma **hialinovascular**, una forma **plasmocelular** y un tipo intermedio o "**mixto**"^[5]. El término **hialinovascular** se cambió en un consenso de 2017 a **hipervascular** cuando se refiere a la ECMi^[1]. Actualmente se considera que las características presentes en los distintos subtipos histológicos **ocurren en un espectro** en lugar de encajando en tres grupos fácilmente definibles, de tal manera que se podrían identificar subtipos histológicos en función del predominio de características hipervasculares o plasmocelulares^[1,3].

En la **forma hialinovascular** los folículos muestran centros germinales atróficos, invadidos por células foliculares dendríticas y vasos hialinizados que forman puentes y conexiones entre ellos. Estos centros se hallan rodeados por linfocitos del manto dispuestos en anillos concéntricos que simulan la típica presentación en "capas de cebolla"^[3,10]. Estos hallazgos son propios de la **ECU** y se observan de forma predominante en la forma **hipervascular de la ECMi**. En concreto, esta **histopatología hipervascular** se ve a menudo en pacientes con **ECMi-TAFRO**^[3], y en pacientes con **POEMS**. Sin embargo, la forma hialinovascular de la ECU puede mostrar displasia de las células foliculares dendríticas y senos obliterados, al contrario que la forma hipervascular de la ECMi^[1,3].

En la **variante plasmocelular**, los folículos muestran centros germinales hiperplásicos y, de modo característico, las regiones interfoliculares contienen **sábanas de células plasmáticas policlonales**; no se observa la característica proliferación vascular de la forma hialinovascular^[10]. Esta histopatología es más frecuente en la **ECMi-**

NOS (en la que también es frecuente la variante mixta) y la **ECM asociada a VHH-8**, pero rara vez se da en la **ECU**^[1,3].

El **patrón histopatológico mixto** se puede observar tanto en la ECU como en la ECMi. Reúne características de la histopatología hialinovascular y plasmocelular. Con frecuencia, los ganglios linfáticos muestran **abundantes centros germinales** en regresión, así como **sábanas de células plasmáticas**^[1,3].

Esta **clasificación**, aunque es útil para el diagnóstico histopatológico, no tiene un **impacto clínico bien definido**^[1,3].

En el consenso para el diagnóstico de la ECMi de 2017 se establecieron **los criterios diagnósticos de la ECMi** basándose en **5 características histopatológicas** que se podrían encontrar en todas las formas de EC, aunque con diferentes grados de intensidad (**Figura 2**)^[1]:

- Centros germinales regresivos o atróficos.
- Proliferación de células foliculares dendríticas.
- Hipervascularización paracortical.
- Centros germinales hiperplásicos.
- Plasmocitosis.

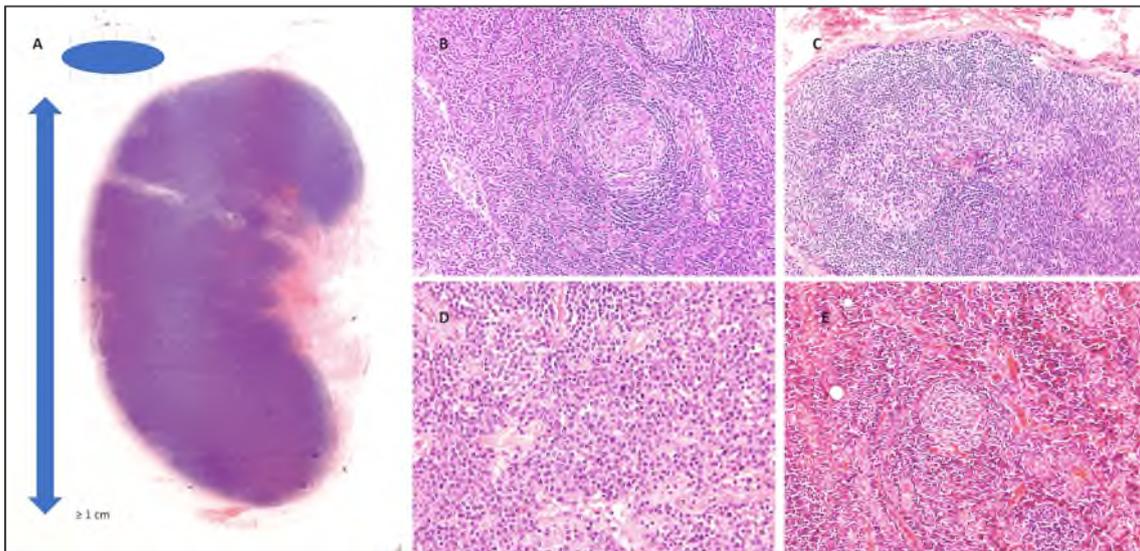


Figura 2. Características histopatológicas de las adenopatías con EC.

A: Procesamiento de la biopsia de ganglio linfático. Se realizan cortes perpendiculares al eje > 2 mm de grosor. Se considera ganglio linfático patológico el que tiene un eje corto ≥ 1 cm. **B:** Imagen microscópica (H&E) que muestra estructuras foliculares con atrofia/regresión de los centros germinales y prominencia de células dendríticas foliculares. **C:** Imagen microscópica (H&E) que muestra hiperplasia de centros germinales. **D:** Imagen microscópica (H&E) que muestra plasmocitosis. **E:** Imagen microscópica (H&E) que muestra hipervascularización.

Se ha establecido un sistema de gradación de estas características histopatológicas de consenso^[1] que permite, por un lado, identificar los criterios histopatológicos de consenso y, por otro, identificar el subtipo histológico de ECMi.

Los casos con **centros germinales regresivos o atróficos y vascularización prominente** se clasifican dentro del **extremo hipervascular** del espectro de la histopatología de la EC. Por el contrario, los casos con **centros germinales hiperplásicos** y con **plasmocitosis prominente** se clasificarían en el **extremo plasmocítico** del espectro de la histopatología de la EC. Los casos con características superpuestas de ambos representan la **variante histopatológica mixta**^[3].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA

Los criterios diagnósticos de la ECMi se definieron por consenso por el *Castleman Disease Collaborative Network* en 2017 e incluyen **2 criterios mayores** y **11 menores**. Además se establecieron unos **criterios de exclusión**, es decir, es necesario excluir la presencia de determinadas patologías infecciosas, autoinmunes/autoinflamatorias o tumorales antes de llegar al diagnóstico de ECMi^[1].

Para establecer el diagnóstico son necesarias tres condiciones (**Tabla 2**):

- Cumplir los dos criterios mayores: histopatología ganglionar característica y linfadenopatía multicéntrica. Para cumplir con el criterio histopatológico se necesita como mínimo un grado ≥ 2 para la atrofia de centros germinales o la plasmocitosis. La linfadenopatía requiere ganglios linfáticos agrandados (≥ 1 cm de diámetro del eje corto) en ≥ 2 estaciones ganglionares.
- Cumplir al menos 2 de los 11 criterios menores, incluyendo al menos una de las anomalías de laboratorio.
- Exclusión de los trastornos infecciosos, autoinmunes y malignos señalados en el consenso y que puedan imitar la ECMi.

Además de los criterios diagnósticos y de exclusión, existen **características biológicas adicionales y trastornos asociados a la ECMi**, que no son para su diagnóstico, pero que pueden apoyarlo (**Tabla 2**).

Tabla 2. Resumen de los criterios diagnósticos de la ECMi

Para establecer el diagnóstico son necesarias tres condiciones:	
<ol style="list-style-type: none"> 1) Cumplir con ambos criterios mayores (histopatología ganglionar característica y linfadenopatía multicéntrica) 2) Al menos 2 de los 11 criterios menores con al menos 1 de las anomalías de laboratorio 3) La exclusión de trastornos infecciosos, autoinmunes y malignos que puedan imitar la ECMi 	
CRITERIOS MAYORES	
1. Histología (se necesita como mínimo un grado \geq 2 para la atrofia de centros germinales o la plasmacitosis)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Centros germinales regresivos / atróficos / atrésicos, a menudo con zonas del manto expandidas compuestas por anillos concéntricos de linfocitos con una apariencia en "capas de cebolla" ▪ Proliferación de células foliculares dendríticas ▪ Vascularidad, a menudo con endotelio prominente en el espacio interfolicular y vasos que penetran en los centros germinales con apariencia de "piruleta" o "lollypop" ▪ Plasmocitosis politípica en el espacio interfolicular en forma de sábana (<i>sheetlike</i>) ▪ Centros germinales hiperplásicos
2. Linfadenopatía multicéntrica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ganglios linfáticos agrandados (\geq 1 cm de diámetro del eje corto) en \geq 2 estaciones ganglionares
CRITERIOS MENORES	
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síntomas constitucionales: sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso o astenia ▪ Hepatomegalia o esplenomegalia ▪ Acumulación de líquido: edema, anasarca, ascitis o derrame pleural ▪ Hemangiomatosis en cereza (eruptive cherry hemangiomatosis) o pápulas violáceas ▪ Neumonitis intersticial linfocítica
De laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevación de proteína C reactiva o VSG ▪ Anemia ▪ Trombocitopenia o trombocitosis ▪ Hipoalbuminemia ▪ Disfunción renal o proteinuria ▪ Hiper gammaglobulinemia policlonal
Características adicionales que apoyan el diagnóstico, pero que no son imprescindibles	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevación de IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, y/o B2M ▪ Trastornos que se han asociado a la ECMi: <ul style="list-style-type: none"> – Citopenias autoinmunes – Polineuropatía (sin diagnóstico de POEMS) – Nefropatía glomerular – Tumor miofibroblástico inflamatorio – Pénfigo paraneoplásico* – Bronquiolititis obliterante con neumonía organizada* ▪ Fibrosis reticulínica de la médula ósea (particularmente en pacientes con síndrome TAFRO) 	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
Infección activa o descontrolada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VHH-8 ▪ VIH ▪ Toxoplasmosis

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEB ▪ CMV
Enfermedades autoinmunes autoinflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lupus eritematoso sistémico ▪ Artritis reumatoide ▪ Enfermedad de Still del adulto ▪ Artritis idiopática juvenil ▪ Síndrome linfoproliferativo autoinmune
Malignidad (debe diagnosticarse antes o al mismo tiempo que la ECMi para ser excluyentes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma (de Hodgkin y no hodgkiniano) ▪ Sarcoma de células dendríticas foliculares ▪ Neoplasia de células plasmáticas (mieloma múltiple, POEMS, plasmocitoma) ▪ Presencia de monoclonalidad B

B2M: beta-2 microglobulina; CMV: citomegalovirus; ECMi: enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática; IL: interleucina; LDH: lactato deshidrogenasa; sIL-2R: receptor de interleucina soluble-2; TAFRO: trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica, y organomegalia; VEB: virus de Epstein-Barr; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VHH-8: virus herpes humano tipo 8; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

*El pénfigo paraneoplásico y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada son más característicos de la enfermedad de Castleman unicéntrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Método Delphi

El método de consenso elegido fue un **método Delphi modificado** siguiendo recomendaciones de la RAND/UCLA^[11,12]. Como primer paso la **Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)** reunió a un **comité científico** constituido por 9 miembros de la propia Sociedad y de las sociedades españolas de **Medicina Interna (SEMI)** y de **Hematología y Hemoterapia (SEHH)**.

En una reunión virtual se discutieron los objetivos y el diseño del consenso. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y se redactaron de manera consensuada **70 ítems o aseveraciones**. Estos ítems reflejan la situación actual del diagnóstico de la ECMi e incluyen recomendaciones sobre aspectos relacionados con su diagnóstico y su diagnóstico diferencial, quedando distribuidos en 5 áreas:

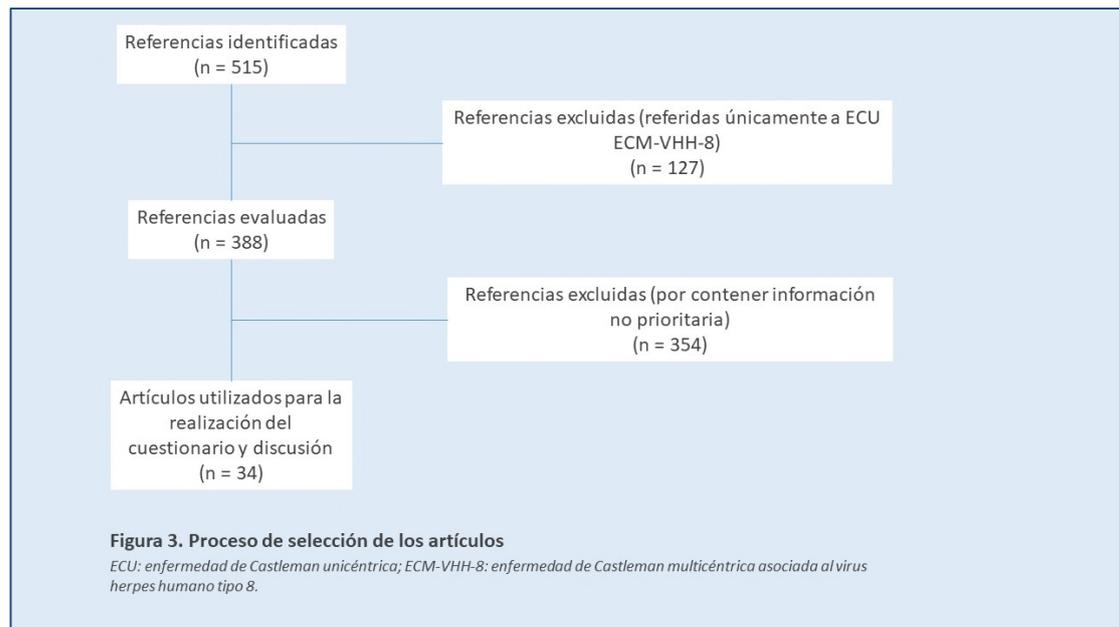
- **Bloque I.** Introducción (8 ítems).
- **Bloque II.** Proceso diagnóstico de la EC (38 ítems).
- **Bloque III.** Diagnósticos específicos (13 ítems).
- **Bloque IV.** Información clínica y de laboratorio relevante para el patólogo (6 ítems).
- **Bloque V.** Elementos del informe anatomopatológico (5 ítems).

Estrategia de búsqueda

Para la redacción de las aseveraciones se realizó una revisión exhaustiva de la literatura siguiendo la siguiente estrategia. Como paso inicial se buscaron **guías de práctica clínica** (GPC) y revisiones sistemáticas sobre la enfermedad de Castleman multicéntrica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*; *U.S. National Guidelines Clearinghouse*; *Tripdatabase*; *Epistemonikos database*; Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (GuiaSalud). Se buscaron GPC o revisiones sistemáticas en español o en inglés de los 5 años previos que incluyeran aspectos sobre el diagnóstico o el diagnóstico diferencial de la ECMi.

Posteriormente, se consultó la base de datos **PubMed** con las siguientes palabras clave: ("Castleman Disease"[Mesh]) OR "Multi-centric Castleman's Disease" [Supplementary Concept] OR "Castleman Disease" OR "Castleman's" OR "angiofollicular hyperplasia" OR "benign giant lymphoma" OR "angiomatous lymphoid hamartoma" OR "angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia" OR "idiopathic plasmacytic lymphadenopathy" AND ("Diagnosis"[Mesh] OR diagnosis OR "Diagnosis, Differential"[Mesh]) NOT Therapy. El período de búsqueda incluyó artículos en español o en inglés y en seres humanos de los 15 años previos. Se evaluaron: casos clínicos, series de casos, registros de casos, artículos de opinión, consensos de expertos, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y GPC. Se revisaron las referencias que trataban sobre el diagnóstico o el diagnóstico diferencial de la ECMi, y se excluyeron los artículos centrados en el tratamiento o el pronóstico de la ECMi o que trataban exclusivamente la ECU o la EC asociada al VHH8.

Así mismo, se revisaron las **páginas web de las sociedades científicas** de hematología y de anatomía patológica europeas, británicas, norteamericanas y españolas en busca de guías o recomendaciones sobre la ECMi. Finalmente, se evaluaron otros artículos de interés seleccionados por el comité científico o citados por otros artículos. El proceso de selección de artículos se muestra en la **Figura 3**.



Selección de panelistas

En una segunda fase del proyecto, se escogieron los **miembros del panel de expertos**, cuya misión fue evaluar los ítems redactados por el comité científico. Los panelistas fueron seleccionados por las propias sociedades científicas siguiendo los criterios de experiencia y grado de conocimiento o relación con la EC en su ámbito profesional.

Finalmente, y para intentar que la distribución por especialidades fuera homogénea se eligieron 19 panelistas de la SEAP, 18 de la SEMI y 16 de la SEHH (**Anexo 1**).

Evaluación de las aseveraciones y criterios de consenso

El cuestionario se envió a los miembros del panel de expertos para ser respondido **online en dos rondas**.

Los ítems se evaluaron mediante una **escala ordinal de 9 puntos** (1 = pleno desacuerdo; 9 = pleno acuerdo). Las respuestas se agrupan en 3 regiones (1-3 = desacuerdo; 4-6 = ni acuerdo ni desacuerdo; 7-9 = acuerdo). Los panelistas pudieron dar su opinión en la primera ronda sobre los enunciados. Si los expertos del comité científico observaban por sus comentarios que las aseveraciones daban lugar a equívocos, podían redactar de nuevo el enunciado de las aseveraciones que resultaban confusas para ser evaluadas en la segunda ronda. Entre rondas, los panelistas fueron informados de la

distribución detallada de las respuestas del primer análisis. Los panelistas que no respondieron a la primera ronda fueron excluidos del análisis siguiente.

Para que un **ítem se considerara consensuado** en el acuerdo la mediana de las respuestas tenía que estar incluida en la región 7-9. De igual manera, se consideró **consensuado un ítem en el desacuerdo** si la mediana estaba incluida en la región 1-3. Así mismo, para que un ítem se considerara consensuado, el número de panelistas que votaba fuera de la región 1-3 o 7-9 debía ser menor de un tercio del total y el intervalo intercuartílico (IIC) debía ser inferior a 4. Los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso en la primera ronda fueron reevaluados en una segunda ronda.

Presentación de los resultados

Basándose en los resultados del consenso, se redactó el presente documento como guía para clínicos y patólogos en el diagnóstico de la ECMi. Se ha redactado con la voluntad de que sea una guía práctica, por lo que se ha incluido una breve revisión de la enfermedad, las **recomendaciones consensuadas**, y los **comentarios y puntualizaciones** de los panelistas y el comité científico durante el proceso de elaboración del proyecto.

En las **Tablas del Anexo 2** se detallan los resultados de las votaciones con la mediana de las respuestas, su IIC, el grado de acuerdo entre panelistas y el resultado final en lo que se refiere al acuerdo o desacuerdo para cada ítem. El grado de acuerdo indica el porcentaje de panelistas que votaron dentro del rango donde está la mediana (1-3; 4-6; 7-9).

RESULTADOS GENERALES DEL CONSENSO

Los **53 panelistas** invitados respondieron a las dos rondas del Delphi. Las 70 aseveraciones fueron consensuadas en el acuerdo en primera ronda salvo una, el ítem 22, relacionada con el uso de la procalcitonina. Todas las aseveraciones y el grado de acuerdo pueden consultarse en el **Anexo 2**.

En la introducción, los panelistas encuentran justificado la elaboración de este documento pues consideran es necesario **mejorar el conocimiento de los clínicos** sobre el proceso diagnóstico de la ECMi, y determinar las **pruebas de laboratorio y de imagen** necesarias para llevar a cabo este diagnóstico. Además, también consideran que es necesario determinar la **información mínima que debe aportar el clínico al patólogo** en

caso de sospecha de ECMi, el **tipo de biopsia** y los **estudios anatomopatológicos mínimos** a realizar, así como **la información mínima que debe aparecer en los informes anatomopatológicos** cuando hay un diagnóstico indicativo de ECMi en las muestras histológicas.

El resto de las aseveraciones consensuadas se desgranar en el siguiente apartado, que trata sobre las recomendaciones para el diagnóstico integrado de la ECMi.

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA

Recomendaciones generales

Los panelistas consensuaron que para el diagnóstico correcto de la ECMi es imprescindible la **colaboración estrecha entre el clínico y el patólogo**. Además, siempre se requiere una **correlación clínico-patológica y de laboratorio** para establecer el diagnóstico de la ECMi.

Según la experiencia de los panelistas, en la mayoría de los casos de ECMi la **primera sospecha** se produce después de la toma de la biopsia cuando se evidencia una histología compatible. Es raro que haya una sospecha clínica previa. Por tanto, **es importante que el clínico descarte** otras entidades que puedan presentar cambios histopatológicos de tipo EC (patología inflamatoria sistémica autoinmune o autoinflamatoria, POEMS, patología infecciosa, principalmente). Por otro lado, desde el punto de vista anatomopatológico, se pueden descartar otros procesos que en ocasiones pueden mostrar **cambios de tipo enfermedad de Castleman** (p.ej. linfoma, ECM-VHH-8+), ya que el diagnóstico de ECMi es siempre un diagnóstico de exclusión.

En sus observaciones, los panelistas destacaron la necesidad de **patólogos especializados** o **unidades de referencia** para la valoración de muestras con sospecha de EC. Además, ante un paciente con fiebre y poliadenopatías, habría que **considerar la EC como una opción**, pero al no ser la patología más frecuente habría que descartar primero otros procesos.

Los panelistas también consensuaron que para el diagnóstico de ECMi se usen los criterios diagnósticos del **Castleman Disease Collaborative Network de 2017**^[1].

Recomendaciones sobre la clínica y pruebas de laboratorio

Hubo consenso en que, ante un paciente con **fiebre**, **poliadenopatías** y **hepato o esplenomegalia**, hay considerar la EC entre las posibilidades diagnósticas.

Las **pruebas de laboratorio mínimas** que se recomienda llevar a cabo ante una sospecha de ECMi se resumen en la **Tabla 3**. En esta tabla se indican algunas **puntualizaciones o comentarios** de los panelistas que pueden ser de ayuda para el clínico.

Tabla 3. Pruebas de laboratorio recomendables ante la sospecha clínica de enfermedad de Castleman

Pruebas de laboratorio consensuada	Comentarios añadidos
Hemograma	
Bioquímica con función renal, función hepática, proteínas totales, albúmina, y LDH	
Proteína C reactiva	
VSG	
Ferritina	Puede no ser imprescindible de inicio
Fibrinógeno	En caso de sospecha de ECMi-TAFRO
Beta-2 microglobulina	Puede no ser imprescindible de inicio
Electroforesis e inmunofijación en sangre	
Electroforesis e inmunofijación en orina	Solo si aparece una banda monoclonal en sangre
Cuantificación de inmunoglobulinas en suero	
Cadenas ligeras libres en suero	Puede no ser imprescindible de inicio. El cociente kappa/lambda es más preciso para la detección de gammapatías monoclonales
Cuantificación de IgG4	Puede no ser imprescindible de inicio. Utilidad para el diagnóstico diferencial con la enfermedad por IgG4
IL-6	Puede no ser imprescindible de inicio. Su elevación apoya el diagnóstico de ECMi, pero no es necesaria para el diagnóstico. No tiene valor pronóstico ni para el seguimiento de la ECMi
VEGF	Puede no ser imprescindible de inicio. Útil cuando existe sospecha de síndrome POEMS
Serología de VIH	
Serología frente al virus de la hepatitis B	El estatus de la infección por VHB es necesario si se va a utilizar tratamiento con rituximab
Serología frente al virus de la hepatitis C	El estatus de la infección por VHC es necesario si se va a utilizar tratamiento con rituximab

PCR en sangre de VHH8	El estudio ihq de VHH-8 en ganglio linfático puede ser más sensible y específica que su determinación en plasma
Anticuerpos antinucleares	Necesario para el despistaje de enfermedades autoinmunes
Anticuerpos anti-DNA	Solo si hay ANA positivos y sospecha clínica de LES
Anticuerpos anti-Ro	Solo si hay clínica sospechosa de síndrome de Sjögren
Factor reumatoide	

ANA: anticuerpos antinucleares; ECMi: enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática; IL: interleucina; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos; TAFRO: trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica, y organomegalia; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VHH-8: virus herpes humano tipo 8; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

No se consideró necesario incluir la **procalcitonina** entre las pruebas analíticas necesarias de inicio. La fiabilidad de la procalcitonina para discriminar entre patología inflamatoria, infecciosa o neoplásica es baja y puede suponer un coste innecesario^[13,14]. Sin embargo, sí es un marcador que puede estar elevado en la **ECMi-TAFRO**^[3].

La **elevación de IL-6**, citocina implicada en la patogénesis de la ECMi, **apoya el diagnóstico de la enfermedad**, pero no es necesaria para el diagnóstico^[1]. Es un marcador inespecífico que puede estar elevado en muchos trastornos inflamatorios y linfoproliferativos^[1]. Tampoco tiene valor pronóstico ni para el seguimiento de la ECMi^[1].

El **factor de crecimiento endotelial vascular o vascular endothelial growth factor (VEGF)** puede estar elevado en la ECMi, pero menos que en el **síndrome POEMS**, pues es un factor clave en el desarrollo de este último trastorno^[3]. En los comentarios, los panelistas sugieren solicitar VEGF cuando se sospeche síndrome POEMS. Sin embargo, es una prueba que no está disponible en la mayoría de los laboratorios.

Por otra parte, respecto a la **ECM asociada a VHH-8**, una detección del virus en una muestra de ganglio por medio de inmunohistoquímica para **LANA-1/VHH-8** establece el diagnóstico de ECM-VHH8+ en un paciente con linfadenopatía multicéntrica e histopatología compatible^[3]. Los panelistas comentan que la detección del VHH8 en la muestra histológica puede ser más sensible y específica que la determinación en plasma. En este sentido, sería ideal contar con **PCR con prueba de aglutinación en suero (SAT o serum agglutination test)** para el VHH8, pero en la mayoría de los centros es inviable y enviarla podría retardar mucho el diagnóstico si dependiera de este resultado. De

cualquier manera, una PCR positiva en plasma no es específica y existen cuadros de infección por VHH8 que no cumplen criterios de ECM-VHH-8+.

La **determinación de autoanticuerpos** es necesaria para la detección de patología autoinmune en un contexto clínico específico, aunque depende de la patología que se sospeche clínicamente. Se puede solicitar anti-DNA o anti-Ro si los ANA son positivos y hay sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES) o de síndrome de Sjögren, respectivamente.

Recomendaciones sobre las pruebas de imagen

Se consensó que ante la sospecha de EC, hay que realizar **pruebas de imagen** para determinar si el paciente tiene una ECU o una ECM. La **prueba de imagen de elección** para el diagnóstico de la EC es la **PET/TC con fluorodesoxiglucosa**, aunque se puede optar por una **TC del cuello, tórax, abdomen y pelvis** como alternativa dependiendo de la disponibilidad de las pruebas de imagen. En caso de que se realice una **PET-TC**, se recomienda realizar la **biopsia del ganglio con el SUV** (valor estandarizado de captación) **más alto**. Por tanto, la PET/TC, ayudaría a elegir la adenopatía más accesible y rentable para el diagnóstico.

Recomendaciones sobre la toma de muestras para anatomía patológica

Respecto a la toma de la muestra de ganglio, existe consenso que ante la sospecha de EC la **PAAF del ganglio no es una técnica diagnóstica adecuada**. Así mismo, la **BAG es un procedimiento insuficiente** para el diagnóstico de EC, ya que no permite descartar la presencia de un proceso linfoproliferativo en algunos casos. Por tanto, el diagnóstico definitivo de EC requiere de una **biopsia escisional**. Los panelistas comentan que la PAAF y la BAG pueden ser informativas en los primeros pasos del diagnóstico, pero al final siempre será necesaria una biopsia escisional.

Si la biopsia inicial de la adenopatía no aporta un diagnóstico concluyente y la sospecha clínica es alta, hay consenso en que está justificado realizar una **biopsia adicional** de otra adenopatía, preferentemente escisional.

Recomendaciones sobre el estudio histopatológico

Existe consenso que ante la sospecha de EC, el estudio anatomopatológico recomendado debe incluir:

- La **fijación e inclusión en parafina** de toda la muestra disponible en anatomía patológica según protocolo (si la muestra es abundante, se puede considerar congelar parte para otras determinaciones o para biobanco).
- **Evaluación morfológica:** hematoxilina/eosina.
- **Evaluación y gradación de las características histopatológicas de la EC:** centros germinales regresivos/prominencia de células dendríticas foliculares, hiperplasia de centros germinales, plasmocitosis e hipervascularización.
- **Panel de inmunohistoquímica** con los siguientes marcadores: CD20, CD3, CD30, CD138, Kappa, Lambda, VHH8-LANA1, IgG, IgG4, EBV-EBER.
- **Citometría de flujo** con los siguientes marcadores: CD19, CD20, CD5, sKappa, sLambda, CD38, CD138, CD3, CD4, CD8, TCR GD, CD56, CD10, CD22, CD23, CD200, CD79b, CD43, CD45.
- **Análisis de clonalidad linfoide** en casos con fuerte sospecha de proceso linfoproliferativo B o T.

En caso de sospecha de linfoma se deben aplicar los paneles adecuados para una tipificación precisa ^[15,16].

Recomendaciones para la elaboración del informe anatomopatológico

Las recomendaciones consensuadas para la **elaboración del informe anatomopatológico** en caso de sospecha de EC son las siguientes:

- Hay que señalar en la hoja de solicitud de anatomía patológica si se sospecha una ECU o una ECM.
- Los datos clínicos, de laboratorio y de imagen indicativos de EC deben estar disponibles para la evaluación del patólogo.
- Es recomendable que el clínico informe de la sospecha/concurrencia de:
 - Procesos infecciosos que pueden simular una ECMi (Ej. infección por VHH8, virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus [CMV], toxoplasmosis, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tuberculosis activa).
 - Procesos autoinmunes o autoinflamatorios que pueden simular una ECMi (Ej. LES, AR, enfermedad de Still del adulto, etc.).
 - Trastornos linfoproliferativos que pueden simular una ECMi (Ej. linfoma, mieloma múltiple, etc.).
 - Trastornos que se han asociado con ECMi (Ej. citopenias autoinmunes, polineuropatía, etc.).

Sin embargo, los panelistas comentan que lo más frecuente es que **el diagnóstico no se sospeche en la clínica** y la primera sospecha parta de la biopsia. También se insiste en la necesidad de hacer **sesiones entre clínicos y patólogos** en caso de sospecha de ECM.

Por otra parte, existe consenso en que el **informe de diagnóstico anatomopatológico de la EC** debe resumir e integrar todos los hallazgos obtenidos de la muestra de forma **estructurada**. Por ello, es recomendable que exista un **formato predefinido o lista de verificación** para realizar el informe de la EC de manera estructurada.

En este sentido, el **informe anatomopatológico debe incluir:**

- Descripción macroscópica.
- Descripción microscópica.
- Resultados de técnicas complementarias (IHQ/citometría de flujo, clonalidad).
- Diagnóstico histopatológico.

También es recomendable especificar la **presencia y grado de las características histopatológicas de la EC** en el apartado de descripción microscópica. Igualmente, es recomendable añadir un comentario acerca del **diagnóstico histopatológico en el contexto de los datos clínicos y otros datos de laboratorio** proporcionados por el clínico solicitante u obtenidos de la historia clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA IDIOPÁTICA

El diagnóstico diferencial de la ECMi incluye un amplio abanico de **procesos inflamatorios, infecciosos y tumorales** y es finalmente un diagnóstico de exclusión. A continuación, se discuten los más importantes añadiendo las recomendaciones consensuadas de los panelistas.

Enfermedad de Castleman unicéntrica

La **ECU y la ECM** son entidades con características clínicas muy diferentes. En la **Tabla 4** se muestran las principales diferencias entre la ECU y la ECMi^[3,10].

Tabla 4. Principales diferencias entre la enfermedad de Castleman unicéntrica y multicéntrica

	Enfermedad de Castleman unicéntrica	Enfermedad de Castleman multicéntrica	
		ECMi	ECMi-TAFRO
Edad	Cuarta década	Quinta y sexta década	Quinta década
Síntomas	Sintomatología local compresiva	Sintomatología general	Sintomatología general muy acusada y anasarca
Fiebre	Infrecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Adenopatías	Adenopatía en línea media (cervical, mediastínica o abdominal) a menudo voluminosa	Poliadenopatías periféricas y en línea media, de volumen relativamente pequeño	Poliadenopatías periféricas y en línea media, de volumen relativamente pequeño
Organomegalias	Excepcional	Frecuentes	Muy frecuentes
Elevación de reactantes de fase aguda	Infrecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Alteraciones analíticas (anemia, trombocitopenia, elevación de pruebas de función hepática)	Infrecuentes	Frecuentes, en ocasiones trombocitosis	Muy frecuentes
Hipergammaglobulinemia	Infrecuente	Muy frecuente	Infrecuente
Disfunción renal	No	Ocasionalmente	Frecuente, en ocasiones coagulación intravascular y fibrinólisis
Fenómenos autoinmunes	Infrecuentes, puede asociarse a pénfigo paraneoplásico	Frecuentes (anemia hemolítica autoinmune, PTI, enfermedad pulmonar intersticial, etc.)	Infrecuentes
Características histopatológicas	Generalmente patrón hialinovascular	Generalmente patrón plasmocelular	Generalmente variante histopatológica mixta o patrón hipervascular
Curso	Benigno	Variable	Muy agresivo

Adaptada de ^[3,10].

ECMi: Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática; PTI: Púrpura trombopénica idiopática; TAFRO: Trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica, y organomegalia.

La ECU suele ser **asintomática** en la mayor parte de ocasiones. La sintomatología más frecuente es la **aparición de adenopatías o masas en una única cadena ganglionar**. Se han descrito afectaciones locales muy diversas, como mediastínicas, cervicales, abdominales y retroperitoneales. Las masas pueden adquirir gran tamaño y pueden aparecer síntomas derivados de la compresión local de estructuras anatómicas contiguas. En el caso de que hubiera manifestaciones sistémicas, estas suelen corresponderse con un patrón histológico plasmocelular^[10].

Por el contrario, como se señala en nuestro consenso, los pacientes con **ECM** presentan adenopatías (eje corto ≥ 1 cm) en más de una cadena ganglionar y un **amplio espectro de anomalías clínicas y de laboratorio**, características que lo diferencian del ECU.

Enfermedad de Castleman multicéntrica-POEMS

El **síndrome POEMS** es un **síndrome paraneoplásico** causado por la proliferación monoclonal de células plasmáticas. Los pacientes muestran una **expresión aumentada de VEGF en las células plasmáticas de la médula ósea**. La sobreproducción de VEGF puede provocar los **síntomas característicos**: polineuropatía clínica, organomegalia, endocrinopatía y cambios cutáneos^[3,17].

El **síndrome POEMS clásico** se asocia especialmente a cuadros de **osteosclerosis**^[3,17]. Los pacientes con síndrome de POEMS pueden presentar hallazgos histopatológicos de tipo EC^[3].

Varias de sus **características definitorias** están en el acrónimo de su nombre:

- Polineuropatía **Periférica**.
- **Organomegalia** (hepatoesplenomegalia).
- Endocrinopatía.
- Gammapatía **Monoclonal** (generalmente de cadena ligera λ).
- Cambios en la piel (**Skin**).

Otras características clínicas importantes que pueden estar presentes en el síndrome POEMS son: lesiones óseas escleróticas, edema de papila, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis, eritrocitosis, linfadenopatía y pruebas de función pulmonar anormales^[5,18–20].

En 2019 se publicaron **los criterios actualizados para el diagnóstico del síndrome POEMS**. Los principales criterios obligatorios incluyen la polirradiculoneuropatía y la presencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales^[20].

Como se sugiere en la literatura^[3], los panelistas consideraron que las características que se requieren para **diagnosticar POEMS asociado a ECM** son:

- Polirradiculoneuropatía.
- Gammapatía monoclonal.
- Al menos uno de los siguientes criterios:
 - Lesiones óseas escleróticas.
 - VEGF alto.
 - Ganglios linfáticos con cambios de tipo EC.

La presencia de **células plasmáticas monotípicas** en un ganglio linfático con cambios de tipo EC es indicativa de neoplasia de células plasmáticas/POEMS, aunque no en todos los casos se identifican poblaciones de plasmáticas clonales mediante IHQ y/o citometría de flujo en la biopsia ganglionar, lo cual obliga a demostrar la monoclonalidad B con métodos moleculares. En estos pacientes el estudio multiparamétrico de la biopsia de médula ósea y otros criterios clínicos y de laboratorio pueden ayudar a descartar adecuadamente neoplasia de células plasmáticas/POEMS.

Asimismo, en la literatura se recomienda que ante un paciente con **ECM** (con VHH8 negativo) junto con una **neuropatía periférica** se realicen las siguientes pruebas para descartar un síndrome POEMS^[3]:

- Un **PET/TC** para descartar **lesiones óseas escleróticas** (o revisar imágenes de TC).
- **Proteína M** en una electroforesis de proteínas en suero y orina.
- Determinación obligatoria de VEGF.
- **Pruebas endocrinas exhaustivas** (ejes tiroideo, suprarrenal, pituitario y gonadal).
- Una **biopsia de médula ósea** para valorar la presencia de células plasmáticas clonales e hiperplasia y atipia de megacariocitos.
- **Pruebas de función pulmonar y evaluaciones neurológicas.**

En esta línea, los panelistas acordaron que en un paciente con diagnóstico de ECM que presenta **neuropatía periférica** es necesario realizar **pruebas diagnósticas para descartar POEMS**.

Por otra parte, hay que recordar que el 10% de los pacientes con EC pueden tener una **polineuropatía sin síndrome POEMS**^[3]. Estos pacientes suelen tener una

neuropatía sensorial leve, indolora y distal. Por el contrario, los pacientes con síndrome POEMS suelen tener una neuropatía sensomotora dolorosa, especialmente grave en los pacientes en los que no hay una EC coexistente^[18].

Enfermedad de Castleman multicéntrica-VHH-8+

Los panelistas consideran que el diagnóstico de **ECM asociado al VHH-8** requiere una **tinción LANA-1 positiva** por inmunohistoquímica en el tejido de los ganglios linfáticos.

En la literatura se ha considerado que una **PCR positiva para el VHH-8 en plasma** también podría establecer el diagnóstico de ECM-VHH8+ en un paciente con linfadenopatía multicéntrica e histopatología compatible^[3]. La **serología de VHH-8** no es sensible ni específica^[3].

La infección por el VHH-8 se suele asociar a la infección por el **VIH**; por ello, en el momento de sospecha de ECM-VHH8+, es necesario realizar un test de **VIH**^[3].

Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática-NOS frente a enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática-TAFRO

La **ECMi-TAFRO** es una variante de la ECMi también llamada **enfermedad de Castleman-Kojima**. Las siglas TAFRO vienen de *Thrombocytopenia, Anasarca, Fiebre, Reticulin fibrosis, Organomegaly*). Es un **trastorno inflamatorio sistémico de curso agudo o subagudo** que se manifiesta como fiebre; anasarca que incluye derrame pleural y ascitis; trombocitopenia; insuficiencia renal; anemia; y organomegalia con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía^[3,21,22].

Los panelistas consensuaron que cuando se diagnostique una ECMi se realice una **subclasificación adicional** de ECMi en ECMi-TAFRO o ECMi-NOS ya que la presentación y el curso clínico son diferentes. En los pacientes con diagnóstico de **ECMi más graves** se debe considerar el subtipo clínico **ECMi-TAFRO**.

También se consensuó que para el diagnóstico de **ECMi-TAFRO** se pueden seguir los criterios diagnósticos de **Iwaki et al de 2016**^[21] o los de **Masaki et al de 2019**^[22]. Los criterios **de Iwaki de 2016** se han actualizado recientemente^[23].

Los criterios de Masaki de 2019 se desarrollaron porque los de Iwaki de 2016 incluían la necesidad de una biopsia de ganglio. Sin embargo, la **biopsia de los ganglios linfáticos a veces es imposible de realizar** en pacientes con sospecha de síndrome TAFRO (por anasarca, tendencia al sangrado, ganglios pequeños...). En estos criterios de 2019, las

características histopatológicas de los ganglios linfáticos pasaron a considerarse **un criterio menor**, en lugar de un criterio histopatológico necesario^[22].

Por otra parte, el panel consensuó que en pacientes con sospecha de tener ECMi-TAFRO, se recomienda realizar una **biopsia y aspirado de médula ósea** para evaluar la fibrosis reticulínica y la hiperplasia megacariocítica.

Clínicamente, mientras que los pacientes con **ECMi-NOS** tienen recuentos altos de plaquetas e hipergammaglobulinemia, los casos de **ECMi-TAFRO** cursan con **trombocitopenia** y **gammaglobulinas normales** o solo levemente elevadas. Además las **adenopatías suelen ser pequeñas** y la **anatomía patológica** es distinta^[24]. Las principales diferencias clínicas entre la ECMi-NOS y la ECMi-TAFRO se resumen en la **Tabla 4**^[3,10].

Algunas otras claves que se han propuesto en la literatura para el diagnóstico de la ECMi-TAFRO son la siguientes^[22]:

- La **hipergammopatía policlonal marcada es rara** en pacientes con síndrome TAFRO (la IgG sérica suele ser < 3.000 mg/dL).
- No debe existir una **proteína monoclonal evidente**. Los pacientes con sospecha de TAFRO con **un componente monoclonal** deben distinguirse de aquellos con **POEMS** principalmente por la ausencia o presencia de **neuropatía**.
- La presencia de **LDH elevada puede indicar linfoma**; en tal caso, es necesario determinar otros biomarcadores tumorales (como el receptor soluble de IL-2) y pruebas de imagen.
- Los pacientes con un **linfoma intravascular de células B grandes** pueden presentar los mismos hallazgos que los pacientes con síndrome TAFRO. Por tanto, se recomienda realizar **aspirado/biopsia de médula ósea** y la **biopsia de piel** al azar en caso de duda.
- La mayoría de los pacientes muestran niveles elevados de **fosfatasa alcalina sérica**.
- La **hepatosplenomegalia suele ser leve**. Si es importante puede indicar linfoma, cirrosis hepática u otras enfermedades.
- La linfadenopatía en esta enfermedad suele tener **< 1,5 cm de diámetro**. La presencia de grandes adenopatías puede sugerir linfoma u otras enfermedades.

- Para excluir trastornos autoinmunes, se deben examinar el **factor reumatoide, ANAs, anti-SS-A/Ro, MPO-ANCA (P-ANCA), PR3-ANCA (cANCA)** y otros autoanticuerpos específicos si es necesario.
- Es importante la exclusión de infecciones por micobacterias realizando determinaciones como QuantiFeron TB® y adenosina desaminasa (ADA) en el derrame pleural.
- El **derrame pleural y la ascitis** a menudo son trasudados. Sin embargo, las concentraciones de **IL-6 y VEGF** en esos líquidos suelen ser más altos que los del suero, lo que indica la presencia de serositis.

En la **histopatología**, en la ECMi-TAFRO puede existir un patrón **hipervascular** o **características histológicas mixtas** (plasmocíticas e hipervasculares). Los ganglios linfáticos típicamente muestran una **marcada proliferación vascular** en las áreas interfoliculares y exhiben un **aumento modesto de células plasmáticas**. La mayoría de los **folículos a menudo aparecen atróficos** o en **regresión**, con centros germinales desprovistos de células B y que muestran solo células dendríticas remanentes^[3,25].

Muy recientemente (en 2021) se han actualizado los criterios diagnósticos de **Iwaki et al de 2016**^[23]. Este grupo de autores separa el síndrome TAFRO en tres posibilidades:

1. **ECMi-TAFRO**: síndrome de TAFRO con histopatología de los ganglios linfáticos compatible con ECMi.
2. **Posible ECMi-TAFRO**: síndrome de TAFRO sin biopsia de los ganglios linfáticos y sin otras comorbilidades (patologías autoinmunes/autoinflamatorias, infecciosas o tumorales).
3. **TAFRO sin ECMi** ni otras comorbilidades (síndrome de TAFRO con histopatología de los ganglios linfáticos no compatible con ECMi ni con otras comorbilidades).

Por lo tanto, contemplan la posibilidad de un síndrome de TAFRO como una entidad que puede ser independiente de la ECM^[23]. Será necesario más tiempo y estudios para ver la validez de esta aproximación.

Infecciones

Existen diversas infecciones que pueden remedar la clínica o la histopatología de la EC y que deben ser descartadas antes de establecer el diagnóstico definitivo de ECMi^[1].

- **VHH-8.** Como ya hemos visto, la infección se puede documentar mediante PCR en sangre o con una tinción LANA-1 positiva por IHQ en la muestra histopatológica, lo que excluye el diagnóstico de ECMi.
 - **Trastornos linfoproliferativos clínicos** asociados al **VEB**, como la mononucleosis infecciosa o la infección crónica activa por VEB (una carga viral detectable por VEB no es necesariamente excluyente).
 - Inflamación y adenopatía causadas por otras **infecciones no controladas** como la infección por CMV aguda o no controlada, la toxoplasmosis, el VIH o la tuberculosis activa.
- Todas estas infecciones forman parte de los criterios de exclusión de ECMi (**Tabla 2**)^[1].

Tumores

Los **trastornos malignos o linfoproliferativos** cuya clínica o histopatología puede mimetizar la de la ECMi, y que hay que excluir antes de este diagnóstico, incluyen^[1]:

- Linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin, y otros linfomas no hodgkinianos como linfoma B folicular, linfoma B de la zona marginal o linfoma T angioinmunoblástico, entre otros.
- Mieloma múltiple.
- Plasmocitoma de ganglio linfático primario.
- Sarcoma de células dendríticas foliculares.
- Síndrome de POEMS.

En este sentido, los panelistas consideran que ante el diagnóstico en biopsia de una **adenopatía compatible con EC** es recomendable realizar **biopsia y aspirado de MO** para descartar neoplasia de células plasmáticas u otros procesos linfoproliferativos.

Así mismo, existe consenso en que con una biopsia ganglionar compatible con ECM pero con **alta sospecha clínica de linfoma** se recomienda reevaluar al paciente y considerar realizar de nuevo la biopsia.

Procesos autoinmunes/autoinflamatorios

Este apartado se divide en dos. En la primera parte se recuerdan las **manifestaciones autoinmunes** que pueden presentar los pacientes con ECMi y las **enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias que pueden coexistir** con una ECMi. En la segunda

parte se discuten **patologías autoinmunes/autoinflamatorias con una histología similar a la ECMi** y que, por tanto, entran en su diagnóstico diferencial.

Manifestaciones autoinmunes de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática y enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias asociadas

La ECMi presenta con frecuencia **manifestaciones autoinmunes** o puede asociarse a trastornos como **hipertensión arterial pulmonar** o **glomerulopatía** que se encuentran en enfermedades autoinmunes sistémicas^[26]. Los síntomas relacionados con la autoinmunidad, incluida la **artritis** y la **disfunción renal con proteinuria**, se observan con más frecuencia en la ECMi que en la ECM-VHH8+ o la ECU^[5]. De hecho, como hemos visto en los criterios diagnósticos, hay diversos **trastornos autoinmunes que apoyan el diagnóstico de ECMi** como las citopenias autoinmunes, la polineuropatía (sin diagnosticar POEMS), o la nefropatía glomerular^[1].

Por otra parte, la ECMi puede presentarse de manera simultánea con otras **enfermedades autoinmunes** como la **miastenia gravis** o la **psoriasis**.

En la **Tabla 5** se resumen tanto las manifestaciones autoinmunes de la ECMi como las enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias que pueden asociarse a la ECMi [1,3,7,17,26,27].

Tabla 5 Trastornos autoinmunes/autoinflamatorios asociados a la ECMi o que imitan la histología de la ECMi

Posibles manifestaciones autoinmunes de la ECMi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoanticuerpos sin un diagnóstico de patología autoinmune definitivo (ANA, anticuerpos antiplaquetarios, anti SS-A, etc.) ▪ Anemia hemolítica autoinmune ▪ Púrpura trombótica trombocitopénica ▪ Síndrome de Evans ▪ Síndrome de Sjögren ▪ Enfermedad pulmonar intersticial ▪ Hipertensión arterial pulmonar ▪ Glomerulopatía ▪ Polineuropatía (sin diagnóstico de POEMS) ▪ Anomalías cutáneas, incluyendo erupción, hiperpigmentación o hemangiomatosis en cereza
Enfermedades autoinmunes autoinflamatorias que pueden coexistir con la ECMi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miastenia gravis ▪ Psoriasis ▪ Amiloidosis ▪ Fiebre mediterránea familiar ▪ Sarcoidosis ▪ Deficiencia adquirida del factor VIII ▪ Aplasia pura de células rojas

Patologías cuya histología se asemeja a la de la ECMi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades del tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> – Lupus eritematoso sistémico – Artritis reumatoide ▪ ECM asociada a POEMS ▪ Enfermedad relacionada IgG4 ▪ Síndrome linfoproliferativo autoinmune ▪ Policondritis recidivante ▪ Linfocitosis hemofagocítica*
--	---

ANA: Anticuerpos antinucleares; ECMi: Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática; POEMS: Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos.

*La linfocitosis hemofagocítica tiene similitudes con la ECMi, pero se necesitan más datos para determinar si debe excluirse o considerarse una enfermedad asociada^[1].

Adaptada de ^[1,3,7,17,26,27].

Patologías autoinmunes/autoinflamatorias con histología similar a la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática

Existen enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias que tienen una **histología EC-like**, es decir, cuyas características histopatológicas son similares a las de la EC. Las principales se muestran en la **Tabla 5**^[1,3,7,17,26,27]. Por ejemplo, casi todos los ganglios linfáticos patológicos de los pacientes con **artritis reumatoide** y entre el 15% y el 30% de los pacientes con **LES** muestran una histopatología similar a la de la ECM^[1].

Según los criterios diagnósticos de la ECMi, los trastornos que pueden tener un **histología similar a la EC** y que hay que descartar antes de establecer un diagnóstico de ECMi son^[1]:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune.

El diagnóstico de alguna de estas patologías es un **criterio de exclusión de ECMi**. Para el diagnóstico de estos procesos se requieren los criterios clínicos completos, la detección de autoanticuerpos por sí sola no es suficiente. También se consideran criterio de exclusión la enfermedad de Still de inicio en el adulto y la artritis idiopática juvenil que son patologías que clínicamente pueden confundirse con al ECM (aunque no presentan una histología similar)

Un trastorno autoinmune que puede ser difícil de diferenciar de la ECMi, especialmente de la variante histopatológica plasmocelular, es la **enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4)**. Se trata de un trastorno inflamatorio sistémico caracterizado por una inflamación esclerosante con proliferación de **células plasmáticas**

que expresan IgG4. Esta enfermedad afecta con frecuencia al páncreas, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos, aunque puede afectar a casi cualquier tejido^[28–34].

La ECMi puede cursar con **niveles elevados de IgG4 en suero**, mientras que algunos casos de **ER-IgG4** pueden tener una histología similar a la de la EC. Ambos trastornos se presentan con linfadenopatía y afectación extraganglionar, por ello a veces el diagnóstico diferencial puede ser difícil^[2,35].

En general, los pacientes de **ER-IgG4 tienden a ser mayores** que los pacientes con ECMi^[2]. Los **antecedentes atópicos** se observan en casi el 70% de los casos de ER-IgG4, pero en < 30% de los pacientes con ECMi^[30]. Un cuadro de poliadenopatías sería más indicativo de ECMi que de ER-IgG4 si cursa con **fiebre, niveles elevados de PCR, IL-6 e IgA** y no hay afectación orbital, de las glándulas salivales, ni del páncreas^[35].

Los **niveles de IgG4 en suero** o el **número absoluto de células IgG4-positivas** en el tejido no son útiles para discriminar entre las dos patologías; sin embargo, la **ratio IgG4/IgG en suero** y la **ratio de células IgG4/IgG-positivas en el tejido** son discriminadores más fiables^[2]. En la **Tabla 6** se resumen las diferencias clínicas entre la ECMi y la ER-IgG4^[2,30].

Tabla 6. Resumen de las diferencias clínicas entre la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática y la enfermedad relacionada con IgG4

	ECMi	Enfermedad relacionada con IgG4
Características clínicas		
Antecedentes de atopia (dermatitis atópica, alergia, rinitis, asma)	Raro	Frecuente
Afectación de las glándulas exocrinas (glándulas lagrimales, salivales o páncreas)	Raro	Frecuente
Afectación de ganglios linfáticos	Criterio diagnóstico mayor	A veces
Biomarcadores		
Proteína C reactiva	Alto	Normal
Hemoglobina	Bajo	Normal
Plaquetas	Alto /bajo	Normal
Albumina	Bajo	Normal
Ratio IgG4:IgG	Normal	Alto
IgA	Alto	Normal
IgM	Alto	Normal
IL-6	Alto	Normal

Adaptada de ^[2,30].

ECMi: Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática; IL: Interleucina.

Histológicamente, ambos trastornos pueden mostrar la proliferación de **células plasmáticas**. Existen sin embargo otros criterios histopatológicos que permiten el **diagnostico diferencial en la biopsia de tejido** [36,37].

El diagnóstico histopatológico de la **ER-IgG4** requiere de unos criterios específicos (**Tabla 7**) [36,37]. Para el diagnóstico, se **requieren al menos 2 de 3 de los criterios y las dos características relacionadas con el exceso de IgG4 mediante IHQ**. Además, se han propuesto **criterios de exclusión para la ER-IgG4**, que incluyen **hallazgos clínicos** (nivel sérico elevado y continuo de PCR, nivel sérico elevado de IgA y nivel sérico elevado de IgM) [34,38].

Tabla 7. Diagnóstico histopatológico de la enfermedad relacionada con IgG4

Criterios histopatológicos mayores:
• Infiltrado linfoplasmacítico denso
• Fibrosis con patrón arremolinado (<i>storiform fibrosis</i>)
• Flebitis obliterante
Inmunohistoquímica:
• Aumento del número de células IgG4 positivas
• Ratio IgG4 / IgG > 40%

Adaptada de [36,37].

CONCLUSIONES

- La EC describe el **patrón histopatológico** de un grupo de trastornos que comparten un espectro de características histopatológicas particulares, pero con distintas etiopatogenias, presentaciones, tratamientos y evolución.
- La EC incluye: la **EC unicéntrica** y la **EC multicéntrica**. La multicéntrica se subdivide en: **ECM idiopática**, **ECM asociada al VHH8** y **ECM asociada a POEMS**. La ECMi se puede **subclasificar** en: **ECMi-TAFRO** y ECMi no especificada o **ECMi-NOS** (*not otherwise specified*).
- En 2017 se consensuaron **criterios diagnósticos de la ECMi** por medio de 2 criterios mayores y 11 menores. Para el diagnóstico hacen falta los **2 criterios principales** (características histopatológicas de los ganglios compatibles con el espectro de la ECMi + ganglios linfáticos ≥ 1 cm en ≥ 2 estaciones ganglionares) y **al menos 2 de 11 criterios menores** (al menos uno de laboratorio).
- Para su diagnóstico también es necesario **descartar la presencia de procesos infecciosos, autoinmunes/autoinflamatorios o tumorales** con características que pueden simular una ECMi.
- Siempre se requiere una **correlación clínico-patológica y de laboratorio** para hacer un diagnóstico formal de la EC.
- El proceso diagnóstico de la ECMi incluye una **biopsia escisional, pruebas de imagen** (preferiblemente PET/TAC) y **pruebas de laboratorio** principalmente dirigidas a excluir procesos cuya histología sea similar a la de la EC.
- Cuando se llega al diagnóstico de ECMi es necesario determinar si es **ECMi-TAFRO o ECMi-NOS**.
- El **informe anatomopatológico** debe resumir e integrar todos los hallazgos obtenidos de la muestra de forma estructurada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Zhou T, Wang H-W, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease and the evolution of the concept. *Pathologica* 2021;113(5):339-53.
3. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020;135(16):1353-64.
4. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, et al. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol* 2019;94(9):975-83.
5. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(1):53-64.
6. Carbone A, Borok M, Damania B, Gloghini A, Polizzotto MN, Jayanthan RK, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):84.
7. Sun D-P, Chen W-M, Wang L, Wang Z, Liang J-H, Zhu H-Y, et al. Clinical characteristics and immunological abnormalities of Castleman disease complicated with autoimmune diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(7):2107-15.
8. Liu Q, Pittaluga S, Davies-Hill T, Raffeld M, Xi L, Jaffe ES. Increased CD5-positive polyclonal B cells in Castleman disease: a diagnostic pitfall. *Histopathology* 2013;63(6):877-80.
9. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(1):1-10.
10. González García A, Moreno Cobo MÁ, Patier de la Peña JL. Diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Clin Esp* 2016;216(3):146-56.
11. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311(7001):376-80.
12. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet]. [citado el 16 de enero 2022]; Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
13. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
14. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang C-CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2018;379(3):236-49.
15. World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

16. SEAP-IAP. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el Diagnóstico Anatomopatológico. 7ª ed. 2021 [último acceso: 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.seap.es/libros-blancos>
17. Wu Y-J, Su K-Y. Updates on the diagnosis and management of multicentric Castleman disease. *Tzu Chi Med J* 2020;33(1):22-8.
18. Ali T, Qazilbash MH. POEMS syndrome: A multisystem clonal disorder. *Eur J Haematol* 2021;106(1):14-8.
19. Albertí MA, Martínez-Yélamos S, Fernández A, Vidaller A, Narváez JA, Cano LM, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. *Eur J Radiol* 2010;76(2):180-2.
20. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(8):814-29.
21. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016;91(2):220-6.
22. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, et al. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol* 2020;111(1):155-8.
23. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, Iwaki N, Nishikori A, Kawano M, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric CASTLEMAN disease. *Am J Hematol* 2021;96(10):1241-52.
24. Sakashita K, Murata K, Takamori M. TAFRO syndrome: current perspectives. *J Blood Med* 2018;9:15-23.
25. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(1):37-52.
26. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(1):76-83.
27. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014;123(19):2924-33.
28. Carballo I, González-Quintela A, Sopeña B, Vidal C. Immunoglobulin G4-Related Disease: What an Allergist Should Know. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(3):212-27.
29. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019;104(3):444-55.
30. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology* 2021;keab634.
31. Wick MR, O'Malley DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: Diagnosis & differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2018;35(1):61-6.

32. Otani K, Inoue D, Fujikura K, Komori T, Abe-Suzuki S, Tajiri T, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. *Oncotarget* 2018;9(6):6691-706.
33. Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol* 2019;29(2):251-6.
34. Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Notohara K, Satou A, Moriyama M, et al. Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. *Pathol Int* 2021;
35. Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF, Paira S. IgG4-Related Disease: Mimickers and Diagnostic Pitfalls. *J Clin Rheumatol* 2021;
36. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-92.
37. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009;22(4):589-99.
38. Satou A, Notohara K, Zen Y, Nakamura S, Yoshino T, Okazaki K, et al. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related disease. *Pathol Int* 2020;70(7):391-402.

Anexo 1. Panelistas participantes en el consenso.

Sociedad Española de Medicina Interna

- Ana Noblejas, Hospital La Paz, Madrid.
- David Bellido, Hospital General de Ciudad Real.
- Ferrán Martínez Valle, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.
- Paula Villares, Hospital Madrid Sanchinarro, Madrid.
- Antoni Riera, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- Nuria López Oslé, Hospital de Cruces, Bilbao.
- Blanca Pinilla, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.
- Xavier Solanich, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Madrid.
- Julián Fernández Martín, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.
- Mónica López, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
- Rosario Sánchez, Hospital de Alicante.
- Borja de Miguel, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Salvador García Morillo, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- José Luis Callejas Rubio, Hospital San Cecilio, Granada.
- Gemma Muñiz, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
- Bernardo Sopeña, Hospital Santiago de Compostela.
- Pedro Moral, Hospital La Fe, Valencia.
- José Hernández Rodríguez, Hospital Clínic, Barcelona.

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

- Joan Buch Vila, ICO de Girona.
- Almudena Navarro Bailón, Hospital Universitario de Salamanca.
- Mariana Bastos, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.
- Antonio Salar, Hospital del Mar, Barcelona.
- Albert Oriol Rocafiguera, ICO Badalona, Barcelona.
- José Ángel Hernández Rivas, Hospital Infanta Leonor, Madrid.
- Lourdes Escoda, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.
- Elena Pérez Ceballos, Hospital Morales Meseguer, Murcia.
- Itxar Molina Pomares, Hospital de Torrevieja y Vinalopó, Alicante.
- Ana Jiménez, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Eva González-Barca, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- Antonio Gutiérrez, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.
- Raúl Córdoba, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Pau Abrisqueta, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.
- Carmen Calle-Primo, Hospital General Universitario de Ciudad Real.
- Martín García-Sancho A, Hospital Universitario de Salamanca.

Sociedad Española de Anatomía Patológica.

- Antonio Martínez Pozo, Hospital Clínic, Barcelona.
- Juan Fernando García, MD Anderson Madrid.
- Augusto Álvarez García, Hospital A Coruña.
- Juanjo Borrero, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- Manuela Mollejo, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
- Gustavo Tapia Melero, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.
- María Rodríguez Pinilla, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Empar Mayordomo Aranda, Hospital La Fe, Valencia.
- Josep Castellvi, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.
- Francisco Díaz Crespo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.
- Arantza Onaindia Pérez, Hospital de la Victoria, Málaga.
- Miguel Piris Pinilla, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- José Luis Villar, Hospital de Valme, Sevilla.
- Mónica García Cossio, Hospital Ramón y Cajal Madrid.
- Mar García García, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.
- Antonio Ferrándiz, Hospital Clínic, Valencia.
- Óscar Blanco Muñoz, Hospital Clínico Universitario, Salamanca.
- Agustín Acevedo, Clínica Quirón, Madrid.
- Ángeles Torres Nieto, Hospital de Valladolid.

Anexo 2. Resultados generales del consenso y tablas con aseveraciones y grado de acuerdo.

Resultados generales

Bloque I. Introducción	8 ítems (1-8)	Acuerdos en 1ª ronda
Bloque II. Proceso de diagnóstico de la enfermedad de Castleman	38 ítems (9-46)	Acuerdos en 1ª ronda (con excepción del ítem 22, sin acuerdo en ninguna ronda)
Bloque III. Diagnósticos específicos	13 ítems (47-59)	Acuerdos en 1ª ronda
Bloque IV. Información clínica y de laboratorio relevante para el patólogo	6 ítems (60-65)	Acuerdos en 1ª ronda
Bloque V. Elementos del informe anatomopatológico	5 ítems (66-70)	Acuerdos en 1ª ronda

Resultados Bloque I. Introducción

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
1. Para el diagnóstico correcto de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) es imprescindible la colaboración estrecha entre el clínico y el patólogo	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
2. Es necesario mejorar el conocimiento de los clínicos sobre el proceso diagnóstico de la ECMi	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
3. Es necesario determinar las pruebas de laboratorio que se deben realizar como mínimo en todos los pacientes con sospecha de ECMi	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
4. Es necesario determinar qué pruebas de imagen hay que hacer ante la sospecha de ECMi y cuándo hay que hacerlas	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
5. Es necesario determinar la información mínima que debe aportar el clínico al patólogo en caso de sospecha de ECMi	9 (8-9)	94,3%	Acuerdo en 1ª ronda
6. Es necesario establecer recomendaciones sobre el tipo de biopsia de tejido a recoger en caso de sospecha clínica de ECMi	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
7. Es necesario determinar los estudios anatomopatológicos mínimos (morfología, panel de IHQ) que se deben realizar en caso de sospecha de ECMi	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
8. Es necesario determinar la información mínima que debe aparecer en los informes anatomopatológicos con un diagnóstico sugestivo de ECMi	9 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico

Resultados Bloque II. Proceso diagnóstico de la EC

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
9. Ante un paciente con fiebre, poliadenopatías, y hepato o esplenomegalia hay que considerar la EC entre las posibilidades diagnósticas	9 (8-9)	88,7%	Acuerdo en 1ª ronda
10. Siempre se requiere una correlación clínico-patológica y de laboratorio para hacer el diagnóstico de la ECMi	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
Ante la sospecha clínica de EC, las pruebas de laboratorio que se recomienda realizar como mínimo incluyen:			
11. Hemograma	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
12. Bioquímica con función renal, función hepática, proteínas totales, albúmina, y LDH	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
13. Electroforesis e inmunofijación en sangre	9 (8,5-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
14. Electroforesis e inmunofijación en orina	8 (6,5-9)	75,5%	Acuerdo en 1ª ronda
15. Cuantificación de inmunoglobulinas en suero	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
16. Cadenas ligeras libres en suero	9 (7-9)	79,2%	Acuerdo en 1ª ronda
17. Cuantificación de IgG4	8 (7-9)	77,4%	Acuerdo en 1ª ronda
18. Proteína C reactiva	9 (8-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda
19. VSG	9 (8-9)	94,3%	Acuerdo en 1ª ronda
20. Ferritina	9 (7-9)	86,8%	Acuerdo en 1ª ronda
21. Fibrinógeno.	8 (6-9)	71,7%	Acuerdo en 1ª ronda
Ante la sospecha clínica de EC, las pruebas de laboratorio que se recomienda realizar como mínimo incluyen:			
22. Procalcitonina	5 (3,5-7)	41,5%	No consenso
23. Beta-2 microglobulina	8 (7-9)	83,0%	Acuerdo en 1ª ronda
24. IL-6	8 (7-9)	79,2%	Acuerdo en 1ª ronda
25. VEGF	8 (6-9)	69,8%	Acuerdo en 1ª ronda
26. Serología de VIH	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
27. Serología frente al virus de la hepatitis B	9 (7-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda
28. Serología frente al virus de la hepatitis C	9 (7-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda
29. PCR en sangre de VHH-8	9 (9-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda
30. Anticuerpos antinucleares (ANA)	9 (7-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda
31. Anticuerpos anti-DNA	8 (7-9)	83,0%	Acuerdo en 1ª ronda
32. Anticuerpos anti-Ro	7 (6,5-9)	75,5%	Acuerdo en 1ª ronda
33. Factor reumatoide	8 (7-9)	83,0%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico

Resultados Bloque II. Proceso diagnóstico de la EC

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
34. Ante la sospecha de EC, hay que realizar pruebas de imagen para determinar si el paciente tiene una ECU o una ECM	9 (9-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
35. La prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la EC es la PET/TC con fluorodesoxiglucosa, aunque se puede optar por una TC del cuello, tórax, abdomen y pelvis como alternativa dependiendo de la disponibilidad de las pruebas de imagen	9 (8-9)	86,8%	Acuerdo en 1ª ronda
36. En caso de que se realice una PET-TC, se recomienda realizar la biopsia del ganglio con el SUV (valor estandarizado de captación) más alto	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
Respecto a la toma de la muestra de ganglio, ante la sospecha de EC:			
37. La PAAF del ganglio no es una técnica diagnóstica adecuada	9 (9-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
38. La BAG es un procedimiento insuficiente para el diagnóstico de EC ya que no permite descartar la presencia de proceso linfoproliferativo en algunos casos	8 (7-9)	83,0%	Acuerdo en 1ª ronda
39. El diagnóstico definitivo de EC requiere de una biopsia escisional	9 (9-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
40. Si la biopsia inicial de la adenopatía no aporta un diagnóstico concluyente y la sospecha clínica es alta, está justificado realizar una biopsia adicional de otra adenopatía, preferentemente escisional	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
Ante la sospecha de EC, el estudio anatomopatológico recomendado debe incluir:			
41. Fijación e inclusión en parafina de toda la muestra disponible en anatomía patológica según protocolo (si la muestra es abundante, se puede considerar congelar parte para otras determinaciones o para biobanco)	9 (8-9)	88,7%	Acuerdo en 1ª ronda
42. Evaluación morfológica: hematoxilina/eosina.	9 (8,5-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
43. Evaluación y gradación de las características histopatológicas de la EC: centros germinales regresivos/prominencia de células dendríticas foliculares, hiperplasia de centros germinales, plasmocitosis e hipervascularización	9 (8,5-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
44. Panel Inmunohistoquímica: CD20, CD3, CD30, CD138, Kappa, Lambda, VHH8-LANA1, IgG, IgG4, EBV-EBER	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
45. Citometría de flujo: CD19, CD20, CD5, sKappa, sLambda, CD38, CD3, CD4, CD8, TCR GD, CD56, CD10, CD22, CD23, CD200, CD79b, CD43, CD45	9 (8-9)	86,8%	Acuerdo en 1ª ronda
46. Análisis de clonalidad linfoide en casos con fuerte sospecha de proceso linfoproliferativo B o T	9 (9-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico

Resultados Bloque III. Diagnósticos específicos

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
47. Los pacientes con ECM presentan adenopatías (eje corto ≥ 1 cm) en >1 cadenas ganglionares y un amplio espectro de anomalías clínicas y de laboratorio, características que lo diferencian del ECU	9 (8-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda
48. El diagnóstico de ECM asociado al VHH8 requiere una tinción LANA-1 positiva por inmunohistoquímica en el tejido de los ganglios linfáticos	9 (8-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda
49. Para el diagnóstico de ECMi se recomienda el uso de los criterios diagnósticos propuestos por el Castleman Disease Collaborative Network (Fajgenbaum et al, 2017), que incluye criterios principales (histopatológicos con ganglios linfáticos agrandados en ≥ 2 cadenas ganglionares) y criterios menores (clínicos y de laboratorio)	9 (8,5-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
50. Cuando se diagnostica una ECMi se recomienda realizar una subclasificación adicional de ECMi en ECMi-TAFRO o ECMi-NOS ya que la presentación y el curso clínico son diferentes	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
51. En los pacientes con diagnóstico de ECMi más graves se debe considerar el subtipo clínico ECMi-TAFRO	9 (8-9)	94,3%	Acuerdo en 1ª ronda
52. Para el diagnóstico de ECMi-TAFRO se pueden seguir los criterios diagnósticos de Iwaki et al de 2016 o de Masaki et al de 2019	9 (7-9)	88,7%	Acuerdo en 1ª ronda
53. Si no se puede realizar una biopsia ganglionar, para el diagnóstico de ECMi-TAFRO es preferible seguir los criterios diagnósticos de Masaki et al de 2019	8 (7-9)	79,2%	Acuerdo en 1ª ronda
54. En pacientes con sospecha de tener ECMi-TAFRO, se recomienda realizar una biopsia y aspirado de médula ósea para evaluar la fibrosis de reticulina y la hiperplasia megacariocítica	9 (8-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda
55. Las características que se requieren para diagnosticar ECM-POEMS son polirradiculoneuropatía, gammapatía monoclonal y al menos uno de las siguientes: lesiones óseas escleróticas, VEGF elevado en sangre, ganglios linfáticos compatibles con EC	9 (8-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda
56. En un paciente con diagnóstico de ECM que presenta neuropatía periférica es necesario realizar pruebas diagnósticas para descartar POEMS (Ej. PET/TC en busca de lesiones óseas escleróticas, proteína M en sangre y orina, pruebas de función del sistema endocrino, valoración de fondo de ojo, estudio neuromuscular)	9 (8-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
57. En caso de sospecha de ECM-POEMS es necesario realizar una biopsia y aspirado de médula ósea para valorar la presencia de poblaciones de células plasmáticas clonales u otros procesos linfoproliferativos	9 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
58. Ante el diagnóstico en biopsia de adenopatía de EC es recomendable realizar biopsia y aspirado de MO para descartar neoplasia de células plasmáticas u otros procesos linfoproliferativos	8 (6-9)	69,8%	Acuerdo en 1ª ronda
59. Con una biopsia ganglionar compatible con ECM pero con alta sospecha clínica de linfoma se recomienda reevaluar al paciente y considerar rebiopsia	9 (7-9)	88,7%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico

Resultados Bloque IV. Información clínica y de laboratorio relevante para el patólogo

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
Ante la sospecha de EC:			
60. Hay que señalar en la hoja de solicitud de anatomía patológica si se sospecha una ECU o una ECM	9 (7-9)	81,1%	Acuerdo en 1ª ronda
61. Los datos clínicos, de laboratorio y de imagen indicativos de EC deben estar disponibles para la evaluación del patólogo	9 (8-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda
62. Es recomendable que el clínico informe de la sospecha/concurrencia de procesos infecciosos que pueden simular una ECMi (Ej: infección por VHH8, VEB, CMV, toxoplasmosis, VIH, tuberculosis activa)	9 (8-9)	94,3%	Acuerdo en 1ª ronda
63. Es recomendable que el clínico informe de la sospecha/concurrencia de procesos autoinmunes que pueden simular una ECMi (Ej. LES, AR, enfermedad de Still del adulto, etc.)	9 (8-9)	94,3%	Acuerdo en 1ª ronda
64. Es recomendable que el clínico informe de la sospecha de trastornos linfoproliferativos que pueden simular una ECMi (Ej. linfoma, mieloma múltiple, etc.)	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda
65. Es recomendable que el clínico informe de la sospecha/concurrencia de trastornos que se han asociado con ECMi (Ej. pénfigo paraneoplásico, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, citopenias autoinmunes, polineuropatía, etc.)	9 (7,5-9)	92,5%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico

Resultados Bloque V. Elementos del informe anatomopatológico

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
66. El informe de diagnóstico anatomopatológico de la EC debe resumir e integrar todos los hallazgos obtenidos de la muestra de forma estructurada	9 (9-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda
67. Es recomendable que exista un formato predefinido o checklist para realizar el informe de la EC de manera estructurada	8 (7-9)	81,1%	Acuerdo en 1ª ronda
68. El informe anatomopatológico debe incluir descripción macroscópica, descripción microscópica, resultados de técnicas complementarias (IHQ/citometría de flujo, clonalidad) y diagnóstico histopatológico	9 (9-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
69. Es recomendable especificar la presencia y grado de las características histopatológicas de la EC en el apartado de descripción microscópica	9 (9-9)	98,1%	Acuerdo en 1ª ronda
70. Es recomendable añadir un comentario acerca del diagnóstico histopatológico en el contexto de los datos clínicos y otros datos de laboratorio proporcionados por el clínico solicitante u obtenidos de la historia clínica	9 (7-9)	90,6%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartílico