

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

---

EXTRACTO DEL DOCUMENTO COMPLETO

Sociedad Española  
de Anatomía Patológica

**SeAP-IAP**

Sociedad Española  
de Medicina Interna



Sociedad Española  
de Hematología y Hemoterapia



Con el patrocinio de





## 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.*



**EUSA Pharma**

**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**

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

---

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

- [Objetivo principal y objetivos específicos](#)
- [Clasificación de la enfermedad de Castleman](#)
- [Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática](#)
- [Diagnóstico](#)
- [Recomendaciones generales](#)
- [Recomendaciones sobre pruebas de laboratorio](#)
- [Recomendaciones sobre pruebas de imagen](#)
- [Recomendaciones sobre la toma de muestras para anatomía patológica](#)
- [Recomendaciones para la elaboración del informe anatomopatológico](#)
- [Conclusiones](#)

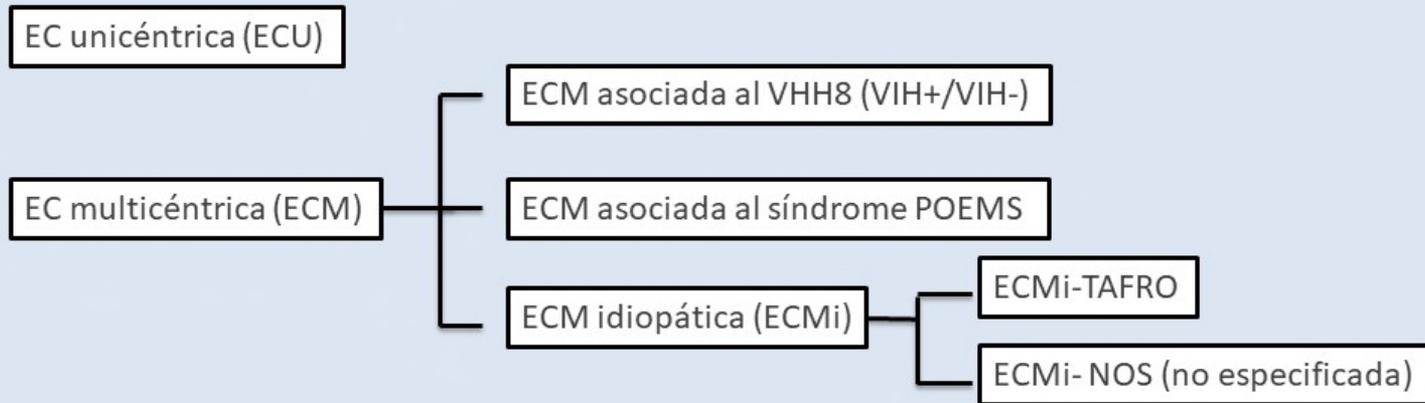
### Objetivo principal:

Normalizar el proceso de diagnóstico clínico y anatomopatológico de los pacientes con ECMi desde una perspectiva multidisciplinar



### Objetivos específicos

- Consensuar el método de obtención de la muestra y 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.



**Figura 1. Clasificación de la enfermedad de Castleman.**

*EC: enfermedad de Castleman; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y cambios en la piel; TAFRO: trombocitopenia, anasarca, fibrosis reticulínica, disfunción renal y organomegalia*

## 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
- Depleción intravascular y deterioro renal
- Anasarca

## Para establecer el DIAGNÓSTICO son necesarias tres condiciones

- 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

1

### CRITERIOS MAYORES

- |  |   |
|--|---|
| 1. Histología (se necesita como mínimo un grado $\geq 2$ para la atrofia de centros germinales o la plasmocitosis) | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 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"</li><li>▪ Proliferación de células foliculares dendríticas</li><li>▪ Vascularidad, a menudo con endotelio prominente en el espacio interfolicular y vasos que penetran en los centros germinales con apariencia de "piruleta" o "lollypop"</li><li>▪ Plasmocitosis politépica en el espacio interfolicular en forma de sábana (<i>sheetlike</i>)</li><li>▪ Centros germinales hiperplásicos</li></ul> |
| 2. Linfadenopatía multicéntrica  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ganglios linfáticos agrandados (<math>\geq 1</math> cm de diámetro del eje corto) en <math>\geq 2</math> estaciones ganglionares</li></ul>  |

### CRITERIOS MENORES

- |                |   |
|----------------|---|
| Clínicos       | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Síntomas constitucionales: sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso o astenia</li><li>▪ Hepatomegalia o esplenomegalia</li><li>▪ Acumulación de líquido: edema, anasarca, ascitis o derrame pleural</li><li>▪ Hemangiomas en cereza (eruptive cherry hemangiomas) o pápulas violáceas</li><li>▪ Neumonitis intersticial linfocítica</li></ul> |
| De laboratorio | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Elevación de proteína C reactiva o VSG</li><li>▪ Anemia</li><li>▪ Trombocitopenia o trombocitosis</li><li>▪ Hipoalbuminemia</li><li>▪ Disfunción renal o proteinuria</li><li>▪ Hipergammaglobulinemia policlonal</li></ul>  |

Características adicionales que apoyan el diagnóstico, pero que no son necesarias

- Elevación de IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, y/o B2M
- Trastornos que se han asociado a la ECMi: citopenias autoinmunes, polineuropatía (sin diagnóstico de POEMS), nefropatía glomerular, tumor miofibroblástico inflamatorio, pénfigo paraneoplásico\*, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada\*, fibrosis reticulínica de la médula ósea (particularmente en pacientes con síndrome TAFRO)

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Infección activa o descontrolada

- VHH-8
- VIH
- Toxoplasmosis
- VEB
- CMV

Enfermedades autoinmunes autoinflamatorias

- 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)

- Linfoma (Hodgkin y no hodgkiniano)
- Sarcoma de células dendríticas foliculares
- Neoplasia de células plasmáticas (mieloma múltiple, POEMS, plasmocitoma)

## RECOMENDACIONES GENERALES

- 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.
- En la mayoría de 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, el papel del clínico sería descartar otras entidades que puedan presentar cambios histopatológicos de tipo EC (patología inflamatoria sistémica autoinmune o autoinflamatoria, POEMS, patología infecciosa, principalmente).
- 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.
- **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.
- Para el diagnóstico de ECMi se deben usar los **criterios diagnósticos del Castleman Disease Collaborative Network de 2017**.

## RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas de laboratorio consensuada	Comentarios
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. Sin valor pronóstico ni para el seguimiento de 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	La PCR de VHH-8 en ganglio linfático puede más sensible y específica que su determinación en plasma
Anticuerpos antinucleares	Necesario para el despistaje de enfermedades autoinmunes
Anticuerpos anti-DNA	Solo Si ANA positivos y sospecha clínica de LES
Anticuerpos anti-Ro	Solo si sospecha clínica de síndrome de Sjögren
Factor reumatoide	

## RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DE IMAGEN

- 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/TAC, ayudaría a la elección de 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.
- La BAG es un procedimiento insuficiente para el diagnóstico de EC, ya que no permite descartar la presencia de proceso linfoproliferativo en algunos casos. Por tanto, el diagnóstico definitivo de EC requiere de una biopsia escisional. La PAAF y la BAG pueden ser informativas en los primeros pasos del diagnóstico, pero al final será necesario una biopsia escisional.
- 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.

## RECOMENDACIONES SOBRE LA TOMA DE MUESTRAS PARA ANATOMÍA PATOLÓGICA

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, 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.

## RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

- 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.).
- Lo más frecuente es que el diagnóstico no se sospeche en la clínica y la primera sospecha parta de la biopsia.

## RECOMENDACIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

- Se insiste en la necesidad de hacer sesiones entre clínicos y patólogos en caso de sospecha de ECM.
- 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 *checklist* 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.

## 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 VHH-8 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  $\geq 1$  cm en  $\geq 2$  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.