

Afectación renal en la enfermedad de Castleman: comparación de dos casos

Ángela Rey-Cárdenas¹, Eva López Melero¹, Eduardo Gallego-Valcarce¹,
Yunayka Díaz Enamorado¹, Roberto Trelles-Martínez², Carmen Guerrero-Márquez³,
Miguel Argüelles Pintos³, Enrique Gruss Vergara¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

NefroPlus 2025;17(1):103-108

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad de Castleman (EC) es un síndrome linfoproliferativo raro que incluye formas unicéntricas y multicéntricas que se diferencian por su presentación clínica y pronóstico. La forma multicéntrica puede estar asociada al virus del herpes humano de tipo 8 o ser idiopática. La enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) se caracteriza por proliferación linfoplasmática y disfunción multisistémica mediada por la hiperproducción de interleucina 6 (IL-6) y es una patología grave con manifestaciones inflamatorias sistémicas, citopenias y compromiso multiorgánico. Debido a su solapamiento con otras enfermedades autoinmunes e infecciosas, el diagnóstico diferencial es complejo, por lo que requiere un enfoque multidisciplinario para optimizar el diagnóstico y tratamiento.

Presentamos dos casos de ECMi con afectación renal que presentaron proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal. El caso 1 corresponde a una mujer de 83 años diagnosticada de ECMi en 2011 que desarrolló fracaso renal agudo durante una recaída de su ECMi y requirió hemodiálisis. Recibió quimioterapia alcanzando remisión completa y posteriormente presentó una nueva recaída de su enfermedad hematológica que fue refractaria al tratamiento, falleció 4 meses después del diagnóstico de la segunda recaída. El caso 2 corresponde a un varón de 85 años con enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética diagnosticado de ECMi en 2024 a través de los hallazgos de una biopsia renal en el contexto de fracaso renal agudo, proteinuria, hematuria y derrame pleural recidivante. Actualmente está recibiendo tratamiento de primera línea con siltuximab, un anticuerpo anti-IL-6, y ha alcanzado una remisión completa a nivel bioquímico y clínico, y una respuesta parcial a nivel nodal en la reevaluación tras 6 meses de tratamiento. Estos casos ejemplifican la importancia de considerar la ECMi en pacientes con insuficiencia renal, proteinuria, hematuria y adenopatías múltiples. También destacan el potencial de las terapias dirigidas, como siltuximab, para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman. Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática. Afectación renal. Fracaso renal agudo.

Renal involvement in Castleman disease: A comparison of two cases

ABSTRACT

Castleman disease (CD) is a rare lymphoproliferative syndrome that includes unicentric and multicentric forms that differ in clinical presentation and prognosis. The multicentric form may be associated with human herpesvirus 8 or may be idiopathic. Idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD) is characterized by lymphoplasmacytic proliferation and

Correspondencia: Ángela Rey-Cárdenas

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

C./Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid

angela.rey@salud.madrid.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

multisystem dysfunction mediated by hyperproduction of interleukin-6 (IL-6) and represents a severe pathology with systemic inflammatory manifestations, cytopenias and multi-organ involvement. Due to its overlap with other autoimmune and infectious diseases, the differential diagnosis is complex and requires a multidisciplinary approach to optimize diagnosis and treatment.

We present two cases of iMCD with renal involvement that presented with proteinuria, hematuria and deterioration of renal function. Case 1 involves an 83-year-old woman diagnosed with iMCD in 2011 who developed acute renal failure during a relapse of her iMCD and required hemodialysis. She received chemotherapy and achieved complete remission but subsequently presented a new relapse of her hematological disease which was refractory to treatment. She died four months after the diagnosis of the second relapse. Case 2 involves an 85-year-old male with chronic kidney disease secondary to diabetic nephropathy diagnosed with iMCD in 2024 through the findings of a renal biopsy in the context of acute renal failure, proteinuria, hematuria and recurrent pleural effusion. He is currently receiving first-line treatment with siltuximab, an anti-IL-6 antibody, achieving complete remission at the biochemical and clinical level and a partial response at the nodal level at reassessment after 6 months of treatment. These cases exemplify the importance of considering iMCD in patients with renal failure, proteinuria, hematuria and multiple adenopathies. They also highlight the potential of targeted therapies such as siltuximab to improve patient prognosis.

Keywords: Castleman disease. Idiopathic multicentric Castleman disease. Renal involvement. Acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC) es un grupo heterogéneo de trastornos benignos linfoproliferativos que puede clasificarse en función de la afectación ganglionar. La EC unicéntrica se presenta como una inflamación o hiperplasia de un único ganglio linfático o región de ganglios linfáticos agrandados y la EC multicéntrica afecta a múltiples estaciones ganglionares¹. La EC multicéntrica se manifiesta como una enfermedad sistémica potencialmente mortal con manifestaciones inflamatorias sistémicas, citopenias y compromiso multiorgánico, que se debe principalmente a una sobreproducción o disregulación de la interleucina 6 (IL-6)².

La EC multicéntrica puede subdividirse según su etiología: causada por infección incontrolada por virus del herpes humano de tipo 8 (VHH-8) o de etiología desconocida, también denominada enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi)¹. La ECMi comprende, aproximadamente, el 30% de todos los casos de EC³.

Según los criterios diagnósticos de consenso para la ECMi publicados en 2017, el diagnóstico de la ECMi requiere los dos criterios principales (linfadenopatías múltiples e histopatología demostrada mediante biopsia de ganglio linfático), al menos dos criterios menores y la exclusión de trastornos infecciosos, malignos y autoinmunitarios que pueden simular la ECMi. Los criterios menores engloban, entre otros, síntomas constitucionales, sobrecarga hídrica (edemas, derrame pleural, etc.) y alteraciones analíticas, como anemia, hipoalbuminemia, hiper-gammaglobulinemia policlonal (globulina G total o inmunoglobulina G > 1.700 mg/dl), filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria mayor de 150 mg/24 h⁴.

El proceso diagnóstico incluye un estudio analítico completo con los parámetros previamente mencionados, pruebas de imagen como tomografía computarizada (TC) para identificar adenopatías características y descartar otras etiologías, y final-

mente una biopsia de los ganglios linfáticos que demuestre infiltración por células plasmáticas policlonales⁵.

La presentación clínica es heterogénea, desde síntomas constitucionales leves con linfadenopatías hasta disfunción multiorgánica potencialmente mortal². En raras ocasiones, la EC multicéntrica se asocia al síndrome POEMS², cuyo nombre deriva del acrónimo en inglés de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos⁶. Se trata de un fenómeno paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas, caracterizado por neuropatía periférica desmielinizante y proliferación clonal de células plasmáticas⁷.

Las opciones de tratamiento de la ECMi incluyen el bloqueo de la vía de la IL-6 mediante anticuerpos monoclonales como siltuximab asociado a esteroides en la fase aguda, dejando como segunda línea el uso de quimioterapia².

La asociación de enfermedad renal con la EC es infrecuente. Los pacientes pueden presentar proteinuria y deterioro de la función renal, requiriendo en ocasiones tratamiento renal sustitutivo⁸.

Presentamos dos casos de EC con afectación renal. Se ha obtenido el consentimiento informado.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 81 años con antecedentes personales de gammapatía monoclonal de tipo IgG lambda sin criterios de mieloma múltiple diagnosticada en 2009, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en estadio 3b no filiada y sin seguimiento previo.

En el año 2011, durante el seguimiento en Hematología en otro centro, se diagnosticó a la paciente de ECMi asociada a síndrome POEMS. El diagnóstico de este síndrome se estableció al

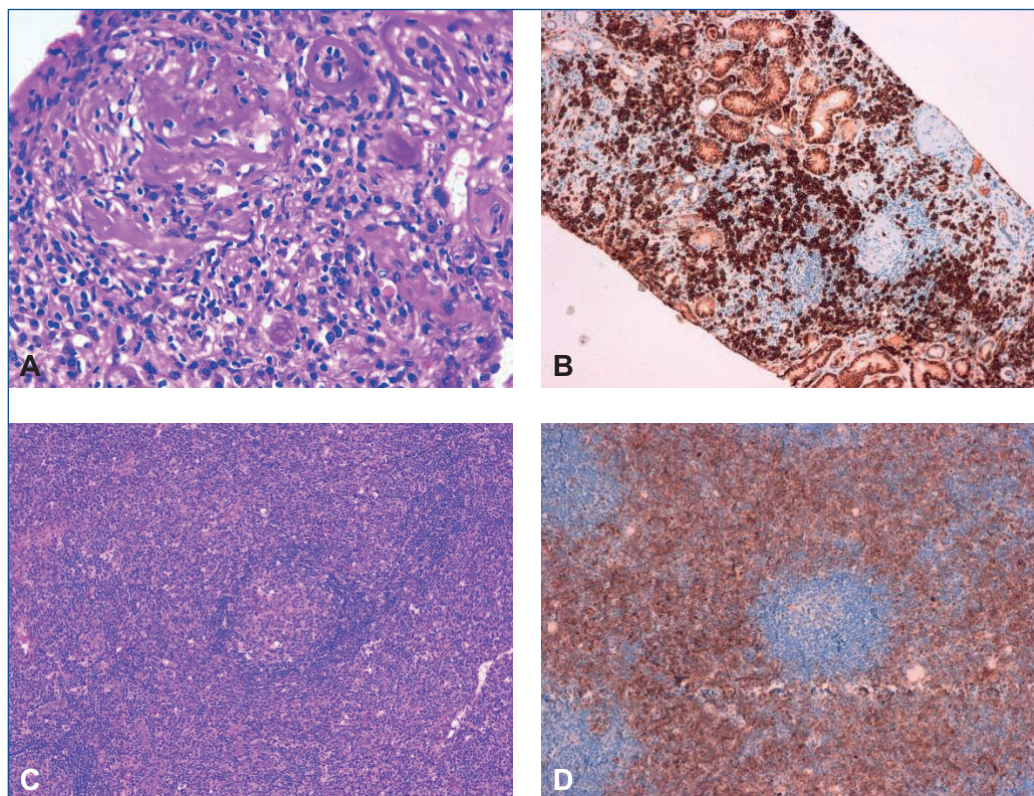


Figura 1. Microscopia óptica renal y del ganglio linfático. A) A nivel renal, la tinción con hematoxilina-eosina revela un infiltrado denso de células plasmáticas en el intersticio y en el interior del glomérulo. B) A nivel renal, la inmunotinción con CD138, un marcador específico de células plasmáticas, muestra una intensa positividad que confirma la presencia de células plasmáticas. C) En el ganglio linfático, la tinción con hematoxilina-eosina muestra una infiltración extensa de células plasmáticas en la zona interfolicular. D) La inmunotinción con CD138 en el ganglio linfático evidencia infiltración por células plasmáticas en la zona interfolicular.

cumplir los dos criterios obligatorios (polineuropatía y trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales), además de un criterio mayor (EC) y dos criterios menores (hepatomegalia y cambios cutáneos). Aunque se iniciaron esteroides y rituximab, no se observó una respuesta significativa.

Seis meses después del diagnóstico de EC, la paciente presentó fracaso renal agudo (FRA) sobre enfermedad renal crónica e ingresó en nuestro Servicio de Nefrología. En el momento del ingreso, la analítica mostraba deterioro de la función renal (FGe, 9 ml/min/1,73 m²), proteinuria (1 g/24 h), hematuria, anemia (Hb, 10 g/dl) y elevación de inmunoglobulina G sérica (IgG, 5.480 mg/dl). La TC abdominal mostró ganglios linfáticos agrandados en las regiones axilar e inguinal. No se pudo realizar una biopsia renal debido a la incapacidad de la paciente para mantener el decúbito prono. Finalmente, la paciente requirió hemodiálisis. Durante su ingreso se realizaron toracocentesis debido a derrame pleural.

Dada la asociación entre EC no controlada y FRA, se inició un régimen de quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y rituximab (CVP-R). Tras este tratamiento, la paciente alcanzó una respuesta completa radiológica y una respuesta

parcial analítica. Junto con esta buena respuesta, presentó una mejora de la función renal que permitió suspender las sesiones de diálisis.

La paciente permaneció estable y sin necesidad de hemodiálisis durante 13 meses tras finalizar la quimioterapia, hasta que sufrió una segunda recaída de su EC acompañada de un nuevo FRA que obligó a reiniciar la hemodiálisis y comenzar una tercera línea de tratamiento quimioterápico. Cuatro meses después del diagnóstico de la recaída y de haber reiniciado la hemodiálisis, la paciente falleció a los 86 años. Habían pasado 4 años desde el diagnóstico inicial de EC hasta su fallecimiento.

Caso 2

Varón de 85 años con antecedentes personales de diabetes mellitus de larga evolución, hipertensión arterial, antígeno prostático elevado e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. El paciente realizaba seguimiento en consultas de Nefrología por enfermedad renal crónica 3bA3 atribuida a diabetes mellitus y anemia de trastornos crónicos. En marzo de 2024 se objetivó un rápido deterioro de la función renal, por lo que ingresó para biopsia renal. La analítica previa a la biopsia

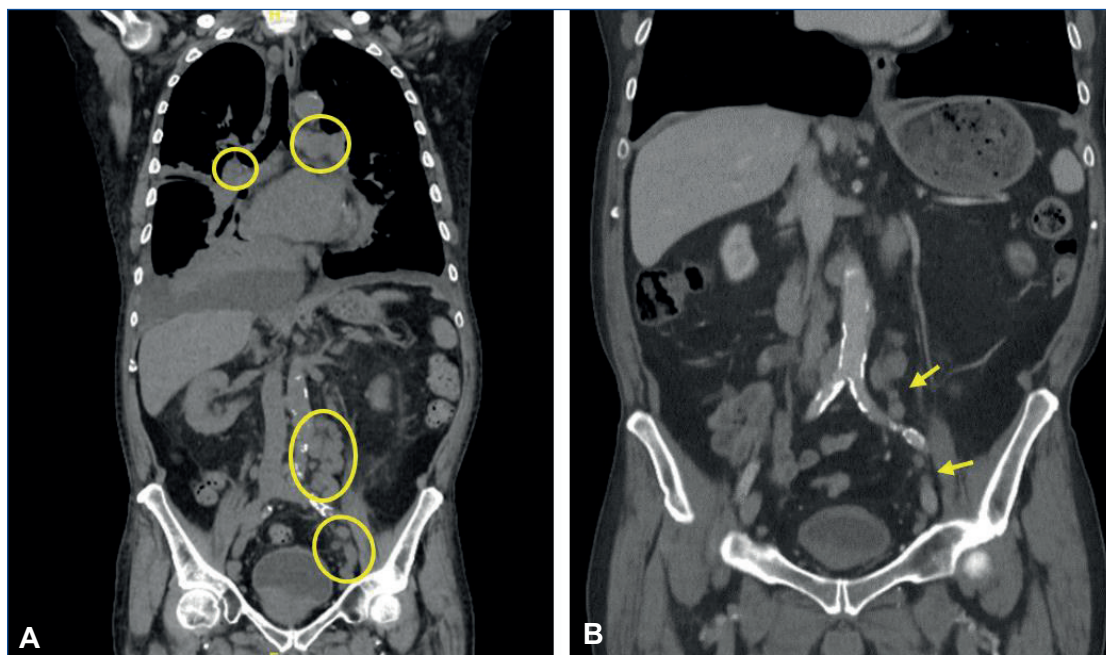


Figura 2. Imágenes de tomografía computarizada (TC). A) TC realizada en el momento del diagnóstico, antes de la administración de siltuximab. Señaladas con círculos se observan adenopatías en múltiples localizaciones: mediastino, iliacas bilaterales e inguinales bilaterales. B) TC de control realizada 6 meses tras haber iniciado el tratamiento con siltuximab. Señalada con flechas se observa una disminución significativa del tamaño de las adenopatías respecto a la TC previa.

mostraba deterioro de función renal (FGe, 22 ml/min/1,73 m²), proteinuria (0,76 g/24 h), hematuria, anemia (Hb, 10,7 g/dl) e IgG sérica elevada (IgG, 5.190 mg/dl).

Durante su estancia en hospitalización de Nefrología, el paciente continuó con deterioro progresivo de la función renal y presentó sobrecarga de volumen con compromiso respiratorio, requiriendo el inicio de hemodiálisis. El paciente presentaba un derrame pleural masivo que requirió toracocentesis evacuadoras repetidas. El líquido pleural tenía características de trasudado.

La biopsia renal (fig. 1A y B) mostró una población de células plasmáticas policlonales que infiltraban el intersticio y el interior de glomerulos aislados. También presentaba esclerosis glomerular global del 48%, con cambios glomerulares compatibles con nefropatía diabética nodular. En el estudio de inmunofluorescencia se observó que las membranas basales capilares del glomerulo con IgG estaban remarcadas de forma lineal y negatividad para IgA, IgM, C1q, C3 y C4. No se observó restricción de cadenas ligeras. El análisis inmunohistoquímico reveló una proporción de células plasmáticas IgG4 positivas/IgG positivas inferior al 10%.

Se realizó una TC toracoabdominopélvica (fig. 2A) que mostró adenopatías en múltiples localizaciones anatómicas, sugestivo de un trastorno linfoproliferativo, junto con un agrandamiento de la próstata.

Se realizaron biopsias de ganglio linfático (fig. 1C y D), próstata y médula ósea. La biopsia del ganglio linfático inguinal mostraba

una infiltración extensa por células plasmáticas y fue compatible con ECMi. La biopsia de médula ósea excluyó el diagnóstico de mieloma múltiple. La biopsia de próstata también mostró infiltración de células plasmáticas. En la analítica sanguínea, la IL-6 era de 8,2 pg/ml (rango de referencia, ≤ 7 pg/ml). El paciente ya estaba recibiendo corticoides.

Basándose en estos hallazgos y en los resultados histológicos, se diagnosticó ECMi. El VHH-8 fue negativo y se descartaron otras infecciones, enfermedades autoinmunes y malignidad. Durante la hospitalización se inició tratamiento con corticoides y con la confirmación histopatológica en una segunda biopsia ganglionar se añadió siltuximab, con el que aún continúa. Seis meses después del inicio de siltuximab, el paciente ha alcanzado respuesta completa con niveles de hemoglobina de 12,1 g/dl, IgG sérica de 453 mg/dl, proteína C reactiva $<0,40$ mg/L e IL-6 de 1,93 pg/ml junto con respuesta completa clínica y respuesta parcial radiológica evidenciando una disminución significativa de las adenopatías en la TC de control (figura 2B). Actualmente, el paciente permanece en hemodiálisis, con buen estado general y con un buen control de las complicaciones de la enfermedad renal crónica.

DISCUSIÓN

La ECMi se caracteriza por síntomas inflamatorios sistémicos, adenopatías en múltiples localizaciones y alteraciones analíticas por disfunción multiorgánica que pueden incluir, en infrecuentes ocasiones, deterioro de la función renal³. Ambos casos presentados cumplen los dos criterios diagnósticos principales de

esta enfermedad: adenopatías generalizadas y hallazgos histopatológicos en los ganglios linfáticos compatibles⁴.

La relación entre la enfermedad renal y la EC es compleja y no se conoce completamente, ya que la mayoría de los estudios se basan en series de casos o casos aislados⁸. Aunque los mecanismos subyacentes de las complicaciones renales siguen sin estar claros, se ha demostrado que la producción desregulada de IL-6 desempeña un papel importante en el desarrollo de la EC y de los problemas renales asociados⁹.

Xu et al. identificaron y describieron una cohorte de 76 pacientes con EC donde el 25% de los pacientes presentaban afectación renal, con una probabilidad significativamente mayor en aquellos con EC multicéntrica (el 59 frente al 0%)⁸. Yuan et al. realizaron un análisis de 75 casos de complicaciones renales en la EC confirmadas mediante biopsia. La mayoría de estos casos procedían de Europa (51%) y eran multicéntricos (65%), con una media de edad de 43,7 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad renal sin predominio por sexos⁹.

Las complicaciones renales pueden desarrollarse de forma previa, sincrónica o posterior a la EC. En el caso 1, la afectación renal se diagnosticó 1 año después del diagnóstico de la EC mientras que en el caso 2 se diagnosticó la EC tras presentar un FRA y basándose en los hallazgos patológicos renales, de forma similar a otros casos descritos en la bibliografía^{9,10}. En el estudio de Yuan, el 40% de los casos desarrollaron problemas renales después del diagnóstico inicial de EC y el 12% fueron diagnosticados tras presentar un FRA⁹.

Los pacientes con EC con afectación renal presentan hematuria en el 74% de los casos, proteinuria en el 95% (mediana = 1,65 g/día; intervalo = 0,22-12,6) y el 37% alcanza el rango nefrótico. Además, el 63% experimenta FRA y el 16% precisa diálisis urgente⁸. Nuestros pacientes presentaban proteinuria de 1 y 0,76 g/24 h en los casos 1 y 2 respectivamente, hematuria y deterioro de la función renal en el momento del ingreso, aunque en el caso 1 el FGe era de 9 ml/min/1,73 m² y en el caso 2, de 22 ml/min/1,73 m² (ambos sobre una enfermedad renal crónica en estadio 3b previa). Asimismo, ambos casos presentados tuvieron sobrecarga hídrica y derrame pleural, que es uno de los criterios menores de la ECMi⁴. Además, la bibliografía indica que el deterioro de la función renal está estrechamente relacionado con el curso clínico de la afección hematológica¹⁰⁻¹². Este hecho se observa en el caso 1, donde, a pesar de una respuesta inicial al tratamiento hematológico para poder suspender la hemodiálisis, la paciente volvió a desarrollar FRA debido a una nueva recaída de la EC.

Las lesiones histológicas renales asociadas a la EC son bastante diversas. En el caso 2, la biopsia renal reveló el 48% de esclerosis glomerular global, cambios glomerulares compatibles con nefropatía diabética y la presencia de células plasmáticas en el intersticio y en algunos glomérulos. Lamentablemente, no se pudo realizar una biopsia renal en el caso 1.

Kawanishi et al. examinaron 73 casos con ECMi y biopsia renal. Los hallazgos histológicos más frecuentes fueron microangiopatía trombótica (19,2%), glomerulonefritis membranoproliferativa (12,3%) y amiloidosis (12,3%). El 12,3% presentaban infiltración de células plasmáticas¹³, lo que también se observó en nuestro caso 2.

La EC con afectación renal suele seguir un curso más agresivo y difícil de manejar. Su terapia consta de dos partes: el tratamiento de la insuficiencia renal y el de la EC. Históricamente, la ECMi se trataba con citostáticos utilizados para el linfoma tipo R-CHOP, rituximab, inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma. En 2014 fue aprobado por la FDA y la EMA¹⁴ el siltuximab que actualmente es considerado tratamiento de primera línea frente a ECMi según las guías de práctica clínica², ya que ha cambiado la historia evolutiva de la enfermedad al bloquear la IL-6, un factor clave de la enfermedad. Mientras que el caso 1 se diagnosticó antes de su aprobación, el caso 2 se diagnosticó después y ha sido tratado con siltuximab. La eficacia de los tratamientos anteriores al siltuximab era limitada, con una tasa de mortalidad del 25-35% a los 5 años del diagnóstico^{9,15}. El caso 1, que recibió quimioterapia y no siltuximab, falleció 4 años después del diagnóstico de EC a los 86 años. El caso 2 está actualmente en tratamiento de mantenimiento con siltuximab cada 3 semanas y ha presentado una mejoría clínica, analítica y radiológica tras 6 meses de tratamiento. En relación con la función renal, el paciente continúa en hemodiálisis. No obstante, es importante destacar que la biopsia renal mostró el 48% de esclerosis de los glomérulos, atribuida a una nefropatía diabética previa.

CONCLUSIONES

En conclusión, la afectación renal en la enfermedad de Castleman es poco frecuente y heterogénea, y puede manifestarse antes o después del diagnóstico hematológico. Nuestros casos tenían adenopatías generalizadas, derrame pleural y la típica presentación renal caracterizada por proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal. La enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática debe considerarse en casos como los que presentamos. El pronóstico de la enfermedad renal se correlaciona estrechamente con el curso clínico del síndrome de Castleman. La introducción del siltuximab ha supuesto un avance significativo en el tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que las tasas de supervivencia eran limitadas antes de su aprobación. El caso 1, previo a la aprobación del siltuximab, presentó una mala evolución mientras que el caso 2 recibe actualmente siltuximab y muestra una respuesta completa clínica y analítica, y respuesta parcial radiológica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no han recibido ayuda externa para la realización del trabajo, no han realizado actividades retribuidas relacionadas con su temática, ni mantienen relaciones que pudieran influir en su contenido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang E, Van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease: An update in diagnosis and treatment advances. *Blood Rev.* 2024; 64:101161.
2. Hoffmann C, Hentrich M, Tiemann M, Rosenwald A, Weber F, Willenbacher W, et al. Recent Advances in Castleman Disease. *Oncol Res Treat.* 2022;45:693-704.
3. Min GJ, Jeon YW, Park SS, Park S, Shin SH, Yahng SA, et al. The clinical, laboratory, and radiologic improvement due to siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman's disease. *Korean J Intern Med.* 2021;36:424-32.
4. 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;129:1646-57.
5. Wu YJ, Su KY. Updates on the diagnosis and management of multicentric Castleman disease. *Tzu Chi Med J.* 2021;33:22-8.
6. Khouri J, Nakashima M, Wong S. Update on the Diagnosis and Treatment of POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes) Syndrome: A Review. *JAMA Oncol.* 2021;7:1383-91.
7. Jurczynski A, Olszewska-Szopa M, Vesole D. POEMS Syndrome—Clinical Picture and Management. *Current Knowledge. Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23:575-82.
8. Xu D, Lv J, Dong Y, Wang S, Su T, Zhou F, et al. Renal involvement in a large cohort of Chinese patients with Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:suppl_3:iii119-25.
9. Yuan XG, Hu W, Chen FF, Huang BF, Zhao XY. Renal complications of Castleman's disease: report of two cases and analysis of 75 cases. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:921-6.
10. Higashi AY, Nogaki F, Kato I, Ono T, Fukatsu A. Serial renal biopsy findings in a case of POEMS syndrome with recurrent acute renal failure. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:173-9.
11. Rees DO, Thomas DH, Parry-Jones N, Roberts G. A relapse of POEMS syndrome presenting as acute kidney injury. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e228894.
12. Rekhina I, Stolyarevich E, Zakharova E, Khyshova V, Mendeleva L. A case of POEMS syndrome with severe kidney damage: lessons for the clinical nephrologist. *J Nephrol.* 2022;35:2135-8.
13. Kawanishi M, Kamei F, Sonoda H, Oba M, Fukunaga S, Egawa M, et al. Utility of renal biopsy in differentiating idiopathic multicentric Castleman disease from IgG4-related disease. *CEN Case Rep.* 2022;12:242-8.
14. Markham A, Patel T. Siltuximab: First Global Approval. *Drugs.* 2014; 74:1147-52.
15. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94:812-27.