



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN.
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

**“CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA
ENFERMEDAD DE CASTLEMAN DIAGNOSTICADA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN ENTRE EL
AÑO 1985-2023”**

TÉSIS DE POSGRADO QUE PRESENTA EL:
DRA. MARÍA JOSÉ LIZARDO THIEBAUD
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA.

ASESOR DE TESIS: DR. DANIEL MONTANTE MONTES DE OCA
CIUDAD UNIVERSITARIA, EC. MX; MAYO DE 2024.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Abreviaturas

EC - enfermedad de Castleman

ECU - enfermedad de Castleman unicéntrica

ECM - enfermedad de Castleman multicéntrica

CDF - células dendríticas foliculares

VHV - variante hialino-vascular

VCP - variante de células plasmáticas

VM - variante mixta

IHQ – inmunohistoquímica

HHV8 - virus de Herpes Humano-8 (HHV8 por sus siglas en inglés)

Tfh - células T colaboradoras foliculares (Tfh por sus siglas en inglés)

CG - centros germinales

CP – células plasmáticas

CL – cadenas ligeras

CEVs – células endoteliales vasculares

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	5
General:	5
Específicos:	5
HIPÓTESIS	5
Ho nula:	5
Ho alterna:	5
MATERIALES Y MÉTODOS	5
Pacientes	5
Diagnóstico	6
Análisis histopatológico	6
Análisis estadístico	7
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIÓN	12
REFERENCIAS	13

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo raro con características morfológicas específicas asociadas con un comportamiento heterogéneo (Carbone et al., 2021). Dependiendo de su curso clínico, se puede dividir en enfermedad de Castleman unicéntrica (ECU) que se presenta como una enfermedad localizada con mínima inflamación y enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) que se manifiesta con múltiples adenopatías y una amplia variedad de síntomas inflamatorios sistémicos. Según su fisiopatología, la última se clasifica como ECM idiopática, ECM asociada a POEMS, que es un acrónimo de neuropatía periférica, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos, y ECM asociada a HHV8. La ECM idiopática se puede subdividir en ECM-TAFRO, un acrónimo de trombocitopenia, insuficiencia renal, mielofibrosis y organomegalia, o ECM-NOS, no especificado de otra manera (Dispenzieri & Fajgenbaum, 2020; Fajgenbaum et al., 2017). Se ha descrito una variante clínica intermedia en la que se ven afectadas dos o tres estaciones ganglionares sin cumplir los criterios clínicos y serológicos (Fajgenbaum et al., 2017; Q. Y. Zhou, 2022).

Aún si la ECU y la ECM comparten cambios histológicos, su etiología parece diferente. La ECU es una proliferación neoplásica de células dendríticas foliculares (CDFs) (Carbone et al., 2021; Chang et al., 2014; van Rhee et al., 2020). Por el contrario, la ECM y su amplia variedad de manifestaciones clínicas son más probablemente causadas por múltiples procesos que ocurren en forma sincrónica: una desregulación inmunológica con hipersecreción de IL-6 y una tormenta de citocinas. La causa de estos eventos puede deberse a una infección viral, a células T autoinmunes y a mutaciones (Fajgenbaum, 2018).

Históricamente, la EC se manifiesta con dos variantes histológicas: la variante hialino-vascular (VHV) y la variante de células plasmáticas (VCP). Se ha agregado una variante mixta (VM), ya que las características morfológicas establecidas de la regresión del centro germinal, la hiperplasia folicular, la hiperplasia de las CDFs, la vascularización interfolicular y la plasmocitosis pueden estar presentes en grados variables (Dispenzieri & Fajgenbaum, 2020; Meignin V & Parrens, 2022; T. Zhou et al., 2021). Las características histológicas son cruciales para establecer el diagnóstico. Sin embargo, es necesario excluir otras patologías que imitan tanto las características clínicas como las morfológicas, como infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias (Fajgenbaum et al., 2017; García et al., 2023; Nakazato et al., 2022; van Rhee et al., 2020).

Justificación

Al considerar los biomarcadores para diagnosticar la EC, los marcadores serológicos más estudiados son IL-6, VEGF y, más recientemente, CXCL13 (Pierson et al., 2022; Sumiyoshi et al., 2022). Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) y, algunos estudios de patología molecular, ayudan en el enfoque diagnóstico para el análisis histopatológico. Específicamente, ayudan a descartar la gran cantidad de diagnósticos diferenciales (Lomas et al., 2021). El tratamiento de la EC depende de si es ECU o ECM. Los pacientes con ECU

pueden ser observados o someterse a cirugía. Los pacientes con ECM son tratados en función de la gravedad del episodio. Se combinan la terapia biológica, los esteroides y la quimioterapia. Desarrollamos un estudio para caracterizar los marcadores histopatológicos que son útiles en el diagnóstico y el seguimiento de ambas ECU y ECM.

Objetivos

General:

Identificar casos de Enfermedad de Castleman unicéntrica y multicéntrica diagnosticados entre el año 1985 al año 2023 en el Instituto Nacional de Nutrición

Específicos:

- Caracterizar la morfología de los casos con diagnóstico de Enfermedad de Castleman
- Caracterizar la expresión de VEGF-A en los casos con diagnóstico de Enfermedad de Castleman
- Caracterizar la población de células T en en los casos con diagnóstico de Enfermedad de Castleman

Hipótesis

Ho nula:

Los casos con Enfermedad de Castleman no presentan diferencias en la expresión de VEGF-A ni diferencias en la población de células T al ser comparados con controles.

Ho alterna:

Los casos con Enfermedad de Castleman presentan diferencias en la expresión de VEGF-A y en la población de células T al ser comparados con controles.

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un análisis retrospectivo que incluyó a todos los pacientes recuperados de los archivos físicos y electrónicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México desde los años 1985 a 2023. Los casos se filtraron de los archivos utilizando palabras clave como "Castleman" y "Castlemanoide". Se

excluyeron los pacientes que no cumplían con los criterios clínicos o que no tenían material histopatológico. El comité de ética de la institución aprobó el estudio y se denegó el formulario de consentimiento debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

Diagnóstico

Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios diagnósticos consensuados internacionales para la enfermedad de Castleman multicéntrica negativa a HHV8 (Fajgenbaum et al., 2017). La ECU se define como que involucra un solo ganglio linfático o una región de ganglios linfáticos con mínima inflamación. La ECM se caracteriza por múltiples adenopatías y una amplia variedad de síntomas inflamatorios sistémicos y ganglios linfáticos con características de EC (Fajgenbaum et al., 2017).

Análisis histopatológico

Para el análisis histopatológico, se utilizaron ensayos inmunohistoquímicos para 1) excluir diagnósticos diferenciales, como a) la infección por virus de Epstein-Barr, mediante el análisis de LMP-1 (se realizó hibridación in situ para la proteína EBER en caso de duda), b) la enfermedad relacionada con IgG4 mediante la cuantificación de IgG4 e IgG, y c) la infiltración por neoplasia de células plasmáticas, mediante la cuantificación de cadenas ligeras (Deshpande et al., 2012), d) confirmar la infección por virus de Herpes Humano-8 (HHV8 por sus siglas en inglés) utilizando una LANA-1; 2) para un análisis morfométrico de ambas variantes histológicas de la enfermedad de Castleman, utilizando anti-CD23 para identificar hiperplasia de CDF, ki-67 para cuantificar la regresión o hiperplasia de centros germinales, y anti-VEGF A para cuantificar la vascularización interfolicular (expresada como 0, 1+, 2+, 3+ y 4+) (Nishi et al., 1999; Nishia & Maruyamab, 2000; Wing et al., 2022). La infección por HHV8 se estudió con IHQ para LANA-1/orf73 (Zheng et al., 2021). Los números de catálogo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Número de catálogo de los agentes de inmunohistoquímica utilizados.	
Marcador	Número de catálogo
Lmp-1	245R-17-ASR
IgG4	367M-17
IgG	269A-17
Kappa	ACI 3149 A, C
Lambda	ACI 3063 A, C

EC23	123R-17
Ki-67	275R-17
VEGF	CME 356 AK, BK
LANA-1	orb1087661

Los casos que presentaban regresión moderada a alta de los centros germinales (CG), hiperplasia de CDF, vascularización interfollicular, vascularización de CG y focos hialinizados se clasificaron como VHV de la enfermedad de Castleman. Los casos con baja a moderada regresión de CGs, hiperplasia de CDF, vascularización interfollicular, hiperplasia folicular y plasmacitosis interfollicular se clasificaron como VM. Finalmente, los casos con baja a nula regresión de CGs, hiperplasia de CDF y vascularización interfollicular, con grados moderados a altos de hiperplasia folicular y plasmacitosis interfollicular, se clasificaron como VCP (Fajgenbaum et al., 2017). La proporción de linfocitos T CD4:CD8, analizado a través de inmunohistoquímica, se calculó en las zonas interfolliculares, y el número de células T GATA3+ en el CG. Se calculó para evaluar la disminución de la población de células T colaboradoras foliculares (Tfh por sus siglas en inglés). Para esto último, la cuantificación digital de la positividad nuclear de GATA3 se analizó a 400x de magnificación, utilizando un número aleatorio de diez CG para cada lámina de biopsia de ganglio linfático. Treinta casos, incluidos veinte casos de linfadenopatía asociada a enfermedades autoinmunes y diez casos de linfadenopatía asociada al VIH, se utilizaron como controles.

Análisis estadístico

La frecuencia de cada variable se analizó según su distribución normal utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas. Para variables categóricas, se utilizaron el test de Fisher y la prueba de Chi-cuadrada. Para variables continuas, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Las correlaciones se analizaron utilizando la prueba de Spearman. Todos los valores de p son de dos colas, considerando un $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando GraphPad Prism 10.

Resultados

Se incluyeron veintinueve pacientes en el análisis. Las modificaciones en las variantes histológicas fueron más frecuentes en casos de ECM, especialmente aquellos que presentaron características de VHV y VCP (ver Figura 1).

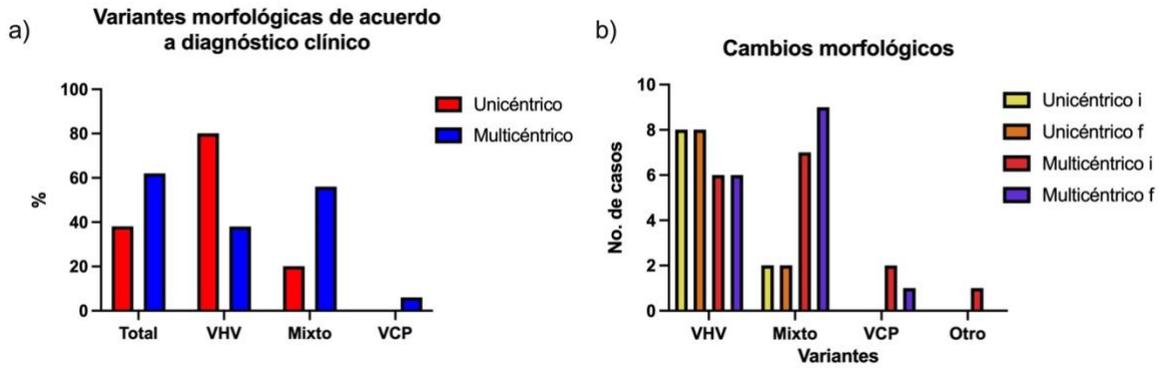


Figura 1. Variantes histopatológicas. a) Porcentaje de variantes morfológicas según el diagnóstico clínico. b) Cambios morfológicos realizados durante la revisión de casos (i para inicial; f para final).

Los casos de ECU presentaron VHV (80%) de manera más común, mientras que los de ECM presentaron VM. El tamaño del ganglio linfático extirpado fue estadísticamente más significativo en los casos con ECU que en los casos con ECM (p 0.0043) (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos de paciente con diagnóstico de Enfermedad de Castleman unicéntrico y multicéntrico			
	ECU (n=10)	ECM (n=19)	
Tamaño en cm (mediana)	6.3 (3.2-8)	2 (1-8.7)	0.0043
Unicéntrico (n=10)			
	VVHV (n=8)	Mixto (n=2)	
Hiperplasia nodular de CDF	2	0	
CP IgG4+ (mediana)*	3	11	
No. > 40% de IgG4/IgG%*	2	0	
Inversión de CL	0	0	
Multicéntrico (n=19)			
	VVHV (n=7)	Mixto (n=11)	VCP (n=1)

Hiperplasia nodular de CDF	1	0	0
CP IgG4+ (mediana)*	6	14	60
No. > 40% de IgG4/IgG%*	3	2	0
Inversión de CL	0	2	0
Asociado a HHV8	1	2	0
*No significativo			
ECU: enfermedad de Castleman unicéntrico; ECM: enfermedad de Castleman multicéntrico; CDF: células dendríticas foliculares; CP: células plasmáticas; CL: cadenas ligeras; HHV-8: human herpesvirus type 8 (por sus siglas en inglés).			

La hiperplasia nodular de CDF es bastante rara tanto en ECU como en ECM. Pocos casos en ECU y ECM (dos en cada grupo) presentaron un infiltrado concentrado de células plasmáticas IgG4+ (como porcentaje de células plasmáticas IgG+). Sin embargo, el número medio de células por campo de alto poder fue inferior a 40 en ambos grupos por variante histopatológica. La presencia de una proporción invertida de cadenas ligeras kappa a lambda en las células plasmáticas es poco frecuente tanto en ECU como en ECM y se identificó en casos de ECM no asociados a HHV8. No hubo diferencia en la cuantificación de Tfh entre las variantes morfológicas, variantes y controles, ni en todos los casos de EC y controles (Figura 2). El número de Tfh tuvo una correlación negativa con el grado de regresión de CGs ($r -0.46$, $p 0.017$). La expresión de VEGF en el paracorteza fue mayor en ambas variantes cuando se compararon por separado con los controles (Figura 2).

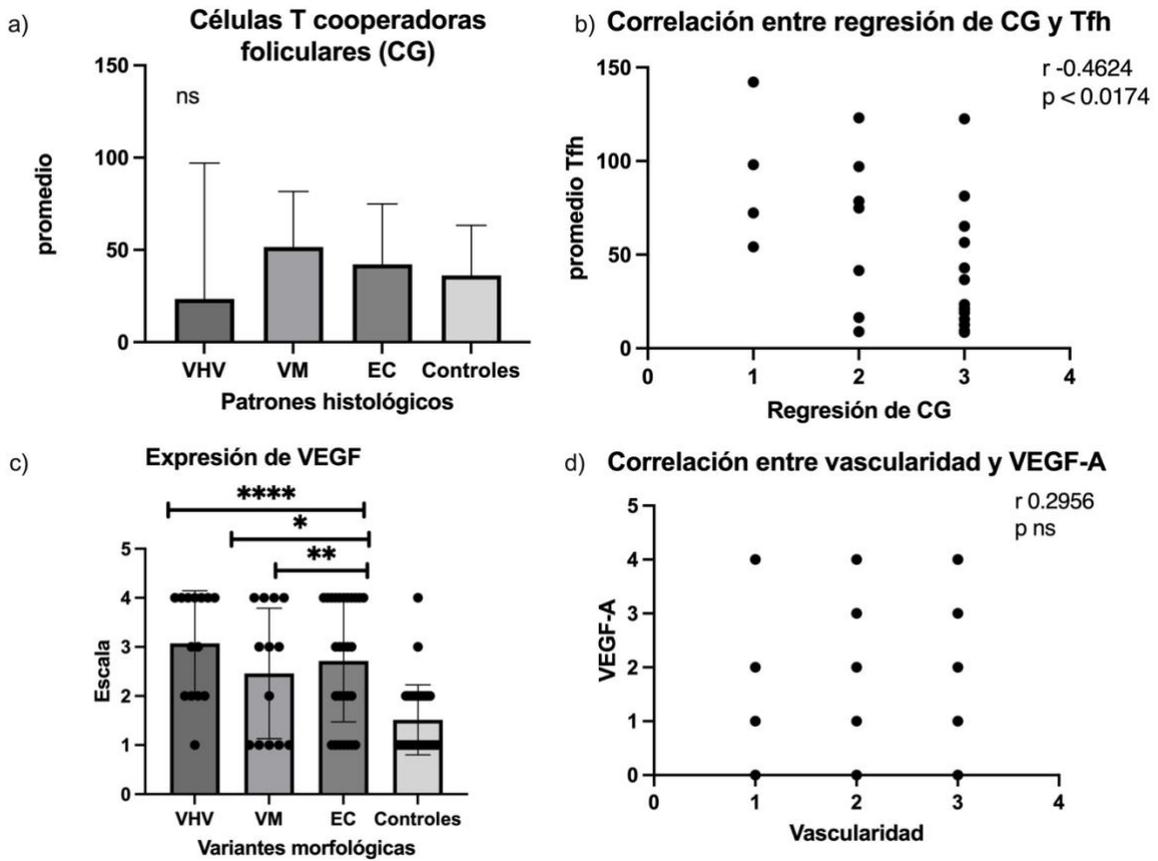


Figura 2. Marcadores histopatológicos evaluados en biopsias. a) comparación de la cantidad de Tfh por variante histopatológica, EC y controles; b) correlación entre regresión de centros germinales (CGs) y cantidad de Tfh; c) expresión de VEGF en CEVs paracorticales por variante, EC y controles; d) correlación entre vascularidad y expresión de VEGF.

Asimismo, todos los casos con EC tuvieron una mayor expresión de VEGF en comparación con los controles. No hubo correlación entre el grado de vascularización y la expresión de VEGF en los casos con EC. La proporción de CD4:CD8 en el paracorteza fue similar en las variantes, todos los casos de EC y controles (Figura 3). No hubo correlación entre la regresión de CG, la hiperplasia de CG y la relación CD4:CD8.

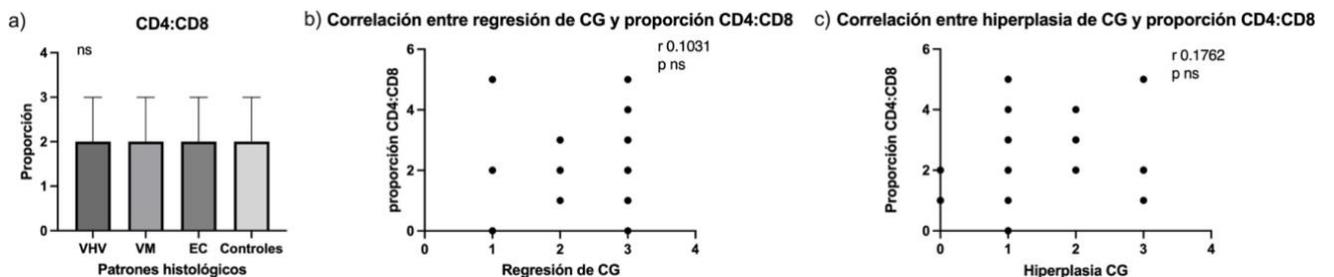


Figura 3. Relación CD4:CD8 en el paracorteza. a) Proporción por variante, CD y controles. b) Correlación entre la regresión de centros germinativos y la proporción. c) Correlación entre la hiperplasia de centros germinativos y la proporción.

Discusión

El diagnóstico de la enfermedad de Castleman requiere un enfoque multidisciplinario. Tanto en los entornos de ECU como de ECM, las enfermedades autoinmunes, infecciones y tumores deben descartarse (Pelliccia et al., 2024). La prevalencia de la enfermedad, por lo tanto, depende de cuán a menudo se diagnostique adecuadamente. Sin embargo, su incidencia parece variar en todo el mundo. Se reportan más casos en la población asiática. Los estudios mexicanos informan un total de 50 casos diagnosticados en un intervalo de 20 años, de 1996 a 2015 (De et al., 2009; Sevilla-Lizcano et al., 2017). La mayoría eran VHV y ninguno de ellos reporta una VM. Interesantemente, en cohortes pequeñas, ECU es más frecuente que ECM, independientemente de la población estudiada. En contraste, los estudios multicéntricos informan una mayor prevalencia de ECM (Mukherjee et al., 2022; Oksenhendler et al., 2018).

Históricamente, los casos de ECU se presentaban como linfadenopatía mediastínica. La estación de ganglios linfáticos más afectada varía considerablemente entre los estudios. Algunos informan que la región abdominal es la más afectada, mientras que otros la región mediastínica y cervical (Oksenhendler et al., 2018; Sun et al., 2021; Wojtyś et al., 2019; Zhao et al., 2019). El tamaño del ganglio linfático es considerablemente grande, coincidiendo con el tamaño medio calculado en nuestro estudio (Sun et al., 2021).

Aunque la ECU se asocia con VHV y ECM con VCP, cuando se considera la perspectiva histopatológica, VHV se presenta con más frecuencia en ECU, mientras que las no-VHV se presentan más comúnmente en ECM. Aún no está claro el punto de corte para los elementos considerados en VM y VCP y debe ser definido minuciosamente. Sin embargo, la relevancia de la variante histológica de EC no está en la presentación clínica sino en los diagnósticos diferenciales a considerar. Según la Red Colaborativa de la Enfermedad de Castleman, la variante histológica no se correlaciona con la respuesta al tratamiento (Fajgenbaum et al., 2020).

El motivo de tales hallazgos podría estar asociado con la gravedad de la enfermedad, que puede reflejarse en la presentación morfológica. Los cambios vistos en el folículo y la región interfollicular del ganglio linfático reflejan una respuesta inmune de anticuerpos dependiente de células T. Las respuestas prolongadas están asociadas con folículos atrésicos y la consiguiente diferenciación y maduración de las células B, representadas como inmunoblastos y células plasmáticas dentro de la región interfollicular (Gars et al., 2020; Victora & Nussenzweig, 2022). Por lo tanto, los elementos considerados diagnósticos para la EC no son específicos cuando se evalúan solos. Es la combinación de tales hallazgos lo que ayuda a definir una presentación clínica de la EC.

Interesantemente, identificamos la VM en mayor proporción de lo reportado en la literatura (González-García et al., 2019; Murakami et al., 2020; Wojtyś et al., 2019). Los casos con una mezcla del subtipo VHV, hipervascularidad y VCP son casos con grados variables de regresión de CG y vascularidad, así como grados variables de plasmocitosis e hiperplasia de CG. La naturaleza ambigua del término aumenta la subjetividad y complejidad del diagnóstico histopatológico de EC. VM debe ser reconocida más ampliamente para prevenir el diagnóstico erróneo de EC. En la misma línea de pensamiento, considerando la naturaleza del CG, el impacto de VM en la evolución clínica de ECM aún debe ser estudiado.

Dadas las alteraciones identificadas en las CDF en el análisis transcriptómico de los ganglios linfáticos con EC, buscamos analizar el efecto más inmediato mediante la cuantificación de las células Tfh. Aunque específico para la diferenciación de células Th2, GATA3 es un factor de transcripción de células T CD4+, expresado en las primeras etapas del desarrollo de células T colaboradoras (Spinner & Lazarevic, 2021). Su expresión nuclear reduce el sesgo observado en antígenos citoplasmáticos y de membrana específicos para Tfh como CXCR5, CD25, PD1 e ICOS (Laurent et al., 2010; Pratama & Vinuesa, 2014). En la misma línea de pensamiento, hipotetizamos una población de células T CD4+ polarizada en el área interfolicular (Fratice et al., 2023; Harada et al., 2023; Horna et al., 2023; Pierson et al., 2022; Wing et al., 2022). La cuantificación de Tfh y la proporción de células T CD4 a CD8 no mostraron diferencias significativas en comparación con controles asociados con cambios similares a la enfermedad de Castleman. De igual manera, no se correlacionaron con elementos asociados a la respuesta de los CG.

En la búsqueda de otros biomarcadores para la EC, se observó la expresión de VEGF en células endoteliales vasculares. Otros estudios han identificado su expresión en macrófagos, células plasmáticas y células estromales (perivasculares), células ubicadas en la región interfolicular (Foss et al., 1997; Wing et al., 2022). Nuestra interpretación a través de la inmunohistoquímica fue de la expresión de VEGF-A en células endoteliales vasculares. Esta aumentó en la EC, independientemente de su presentación clínica. Se necesitan realizar más estudios para confirmar el origen de la secreción de VEGF en el área interfolicular. Más importante aún, los estudios deben realizarse utilizando técnicas más específicas para confirmar su uso como biomarcador para la EC.

Conclusión

Las variantes clínicas en EC están asociadas con características epidemiológicas específicas. Sin embargo, el espectro de cambios histopatológicos que presenta se maneja mejor al considerar los elementos en conjunto. La variante mixta debería ser reconocida mejor, dada su impacto en el enfoque diagnóstico. Se necesitan más estudios para confirmar VEGF-A como un marcador inmunohistoquímico específico para la EC.

Referencias

- Carbone, A., Borok, M., Damania, B., Gloghini, A., Polizzotto, M. N., Jayanthan, R. K., Fajgenbaum, D. C., & Bower, M. (2021). Castleman disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>
- Chang, K.-C., Wang, Y.-C., Hung, L.-Y., Huang, W.-T., Tsou, J.-H., M Jones, D., Song, H.-L., Yeh, Y.-M., Kao, L.-Y., & Medeiros, L. J. (2014). Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Modern Pathology*, 27(6), 823–831. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.202>
- De, P., Sobrevilla-Calvo, J., Avilés-Salas, A., Cortés-Padilla, D. E., & Rivas-Vera, S. (2009). Características clinicopatológicas de la enfermedad de Castleman. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cir Ciruj*, 77(3), 187–192.
- Deshpande, V., Zen, Y., Chan, J. K. C., Yi, E. E., Sato, Y., Yoshino, T., Klöppel, G., Godfrey Heathcote, J., Khosroshahi, A., Ferry, J. A., Aalberse, R. C., Bloch, D. B., Brugge, W. R., Bateman, A. C., Carruthers, M. N., Chari, S. T., Cheuk, W., Cornell, L. D., Fernandez-Del Castillo, C., ... Stone, J. H. (2012). Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*, 25(9), 1181–1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
- Dispenzieri, A., & Fajgenbaum, D. C. (2020). Overview of Castleman disease. *Blood*, 135(16), 1353–1364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000931>
- Fajgenbaum, D. C. (2018). *Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease*. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/132/22/2323/1469234/blood848671.pdf>
- Fajgenbaum, D. C., Uldrick, T. S., Bagg, A., Frank, D., Wu, D., Srkalovic, G., Simpson, D., Liu, A. Y., Menke, D., Chandrakasan, S., Lechowicz, M. J., Wong, R. S. M., Pierson, S., Paessler, M., Rossi, J.-F., Ide, M., Ruth, J., Croglia, M., Suarez, A., ... Lim, M. S. (2017). International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 129(12), 1646–1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10>
- Fajgenbaum, D. C., Wu, D., Goodman, A., Wong, R., Chadburn, A., Nasta, S., Srkalovic, G., Mukherjee, S., Leitch, H., Jayanthan, R., Ferrero, S., Sato, Y., Schey, S., Dispenzieri, A., Oksenhendler, E., Zinzani, P. L., Lechowicz, M. J., Hoffmann, C., Pemmaraju, N., ... van Rhee, F. (2020). Insufficient evidence exists to use histopathologic subtype to guide treatment of idiopathic multicentric Castleman disease. *American Journal of Hematology*, 95(12), 1553–1561. <https://doi.org/10.1002/ajh.25992>
- Foss, H. D., Araujo, I., Demel, G., Klotzbach, H., Hummel, M., & Stein, H. (1997). Expression of vascular endothelial growth factor in lymphomas and Castleman's disease. *Journal of Pathology*, 183(1), 44–50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199709\)183:1<44::AID-PATH1103>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199709)183:1<44::AID-PATH1103>3.0.CO;2-I)
- Fraticegli, S., Lucioni, M., Neri, G., Marchiori, D., Cristinelli, C., Merli, M., Monaco, R., Borra, T., Lazzaro, A., Uccella, S., Arcaini, L., & Paulli, M. (2023). T-Cells Subsets in Castleman Disease: Analysis of 28 Cases Including Unicentric, Multicentric and HHV8-Related Clinical Forms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/ijms24097813>
- García, A. G., Fernández-Martín, J., & Marhuenda, Á. R. (2023). Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical

- guidance for diagnosis. In *Rheumatology (United Kingdom)* (Vol. 62, Issue 4, pp. 1426–1435). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac481>
- Gars, E., Butzmann, A., Ohgami, R., Balakrishna, J. P., & O'Malley, D. P. (2020). The life and death of the germinal center. *Annals of Diagnostic Pathology*, 44. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.151421>
- González-García, A., Patier de la Peña, J. L., García-Cosío, M., Sarhane, Y., Sánchez Díaz, C., Barbolla Díaz, I., López Rodríguez, M., Moreno, M. Á., Villarubia, J., & Manzano, L. (2019). Clinical and pathological characteristics of Castleman disease: an observational study in a Spanish tertiary hospital. *Leukemia and Lymphoma*, 60(14), 3442–3448. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1639168>
- Harada, T., Kikushige, Y., Miyamoto, T., Uno, K., Niuro, H., Kawakami, A., Koga, T., Akashi, K., & Yoshizaki, K. (2023). Peripheral helper-T-cell-derived CXCL13 is a crucial pathogenic factor in idiopathic multicentric Castleman disease. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42718-0>
- Horna, P., King, R. L., Jevremovic, D., Fajgenbaum, D. C., & Dispenzieri, A. (2023). The lymph node transcriptome of unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease. *Haematologica*, 108(1), 207–218. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280370>
- Laurent, C., Fazilleau, N., & Brousset, P. (2010). A novel subset of T-helper cells: Follicular T-helper cells and their markers. *Haematologica*, 95(3), 356–358. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.019133>
- Lomas, O. C., Streetly, M., Pratt, G., Cavet, J., Royston, D., Schey, S., & Ramasamy, K. (2021). The management of Castleman disease. *British Journal of Haematology*, 195(3), 328–337. <https://doi.org/10.1111/bjh.17688>
- Meignin V, & Parrens, M. (2022). La maladie de Castleman : aspects anatomopathologiques. *La Revue de Médecine Interne*, 43, 10S10-10S16. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(23\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(23)00020-6)
- Mukherjee, S., Martin, R., Sande, B., Paige, J. S., & Fajgenbaum, D. C. (2022). Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Advances*, 6(2), 359–367. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441>
- Murakami, M., Johkoh, T., Hayashi, S., Ohshima, S., Mizuki, M., Nakatsuka, S. ichi, Tomobe, M., Kuroyanagi, K., Nakasone, A., & Nishimoto, N. (2020). Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan. *Modern Rheumatology*, 30(5), 843–851. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1704983>
- Nakazato, Y., Tsuchida, S., Takada-Owada, A., Onozaki, M., Noda, S., Nozawa, Y., Takaoka, M., & Ishida, K. (2022). Castleman disease and mimickers: Clinicopathological findings of atypical lymphoproliferative disorders associated with autoimmune disease. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, 62(3), 119–126. <https://doi.org/10.3960/jslrt.22025>
- Nishi, J.-I., Arimura, K., Utsunomiya, A., Yonezawa, S., Kawakami, K., Maeno, N., Ijichi, O., Ikarimoto, N., Nakata, M., Kitajima, I., Fukushige, T., Takamatsu, H., Miyata, K., & Maruyama, I. (1999). Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *British Journal of Haematology*, 104, 482–485.
- Nishia, J.-I., & Maruyama, I. (2000). Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Castleman's Disease: Proposed Pathomechanism of Vascular Proliferation in the Affected Lymph Node. 38, 387–394.

- Oksenhendler, E., Boutboul, D., Fajgenbaum, D., Mirouse, A., Fieschi, C., Malphettes, M., Vercellino, L., Meignin, V., Gérard, L., & Galicier, L. (2018). The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *British Journal of Haematology*, *180*(2), 206–216. <https://doi.org/10.1111/bjh.15019>
- Pelliccia, S., Rogges, E., Cardoni, A., Lopez, G., Conte, E., Faccini, A. L., De Vito, R., Girardi, K., Bianchi, A., Annibali, O., Fratoni, S., Remotti, D., De Angelis, G., Giordano, C., Palumbo, G., Scarpino, S., Del Porto, F., Bianchi, M. P., Di Gregorio, F., ... Di Napoli, A. (2024). The application of a multidisciplinary approach in the diagnosis of Castleman disease and Castleman-like lymphadenopathies: A 20-year retrospective analysis of clinical and pathological features. *British Journal of Haematology*, *204*(2), 534–547. <https://doi.org/10.1111/bjh.19171>
- Pierson, S. K., Katz, L., Williams, R., Mumau, M., Gonzalez, M., Guzman, S., Rubenstein, A., Oromendia, A. B., Beineke, P., Fosså, A., van Rhee, F., & Fajgenbaum, D. C. (2022). CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease. *Nature Communications*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34873-7>
- Pratama, A., & Vinuesa, C. G. (2014). Control of TFH cell numbers: Why and how? *Immunology and Cell Biology*, *92*(1), 40–48. <https://doi.org/10.1038/icb.2013.69>
- Sevilla-Lizcano, D. B., Frias-Soria, C. L., & Ortiz-Hidalgo, C. (2017). Enfermedad de Castleman. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico de treinta y nueve casos. *Gaceta Medica de Mexico*, *153*(5), 550–558. <https://doi.org/10.24875/GMM.17003021>
- Spinner, C. A., & Lazarevic, V. (2021). Transcriptional regulation of adaptive and innate lymphoid lineage specification. *Immunological Reviews*, *300*(1), 65–81. <https://doi.org/10.1111/imr.12935>
- Sumiyoshi, R., Koga, T., & Kawakami, A. (2022). Candidate biomarkers for idiopathic multicentric Castleman disease. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, *62*(2), 85–90. <https://doi.org/10.3960/jslrt.22010>
- Sun, X., Du, Y., Zhang, Y., Wang, R., & Hou, D. (2021). Unicentric Castleman disease: Multidetector computed tomography classification with surgical and pathologic correlation. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *11*(8), 3562–3568. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1033>
- van Rhee, F., Oksenhendler, E., Srkalovic, G., Voorhees, P., Lim, M., Dispenzieri, A., Ide, M., Parente, S., Schey, S., Streetly, M., Wong, R., Wu, D., Maillard, I., Brandstadter, J., Munshi, N., Bowne, W., Elenitoba-Johnson, K. S., Fössa, A., Lechowicz, M. J., ... Fajgenbaum, D. C. (2020). International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Advances*, *4*(23), 6039–6050. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- Victora, G. D., & Nussenzweig, M. C. (2022). Germinal Centers. *Annual Review of Immunology*, *40*, 413–422. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-120419>
- Wing, A., Xu, J., Meng, W., Rosenfeld, A. M., Li, E. Y., Wertheim, G., Paessler, M., Bagg, A., Frank, D., Tan, K., Teachey, D. T., Lim, M. S., Prak, E. L., Fajgenbaum, D. C., & Pillai, V. (2022). Transcriptome and unique cytokine microenvironment of Castleman disease. *Modern Pathology*, *35*(4), 451–461. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00950-3>
- Wojtyś, M., Piekarska, A., Kunc, M., Ptaszyński, K., Biernat, W., Zaucha, J. M., Waloszczyk, P., Lisowski, P., Kubisa, B., & Grodzki, T. (2019). Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease—a case-based review. *Journal of Thoracic Disease*, *11*(11), 4859–4874. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.73>

- Zhao, S., Wan, Y., Huang, Z., Song, B., & Yu, J. (2019). Imaging and clinical features of Castleman Disease. *Cancer Imaging*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0238-0>
- Zheng, Y., Zhao, Y., Wang, Y., & Rao, J. (2021). A multiplex real-time VCPR quantitation of human herpesvirus-6, 7, 8 viruses: application in blood transfusions. *Virology Journal*, *18*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01510-6>
- Zhou, Q. Y. (2022). Castleman disease and TAFRO syndrome: To improve the diagnostic consciousness is the key. *World Journal of Clinical Cases*, *10*(5), 1536–1547. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i5.1536>
- Zhou, T., Wang, H. W., Pittaluga, S., & Jaffe, E. S. (2021). Multicentric Castleman disease and the evolution of the concept. *Pathologica*, *113*(5), 339–353. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-351>