

Fulminant relapse of idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO-like phenotype in intensive care

Recaída fulminante de enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática con fenotipo TAFRO-like en cuidados intensivos

Pachakutek Illescas Gonzales¹ , Rommer Alex Ortega Martinez² , Roxana Blanco Villarte¹ 

¹Hospital Obrero N.º 2 de la Caja Nacional de Salud. Cochabamba, Bolivia.

²Universidad Privada Abierta Latinoamericana. Bolivia

Cite as

Illescas Gonzales P, Ortega Martinez RA, Blanco Villarte. Fulminant relapse of idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO-like phenotype in intensive care. SAP Primary Care. 2025; 1:23. <https://doi.org/10.62486/pc202523>.

Publication History

Submitted: 05-05-2025

Revised: 02-07-2025

Accepted: 14-08-2025

Published: 15-08-2025

Corresponding Author

Rommer Alex Ortega Martinez 

ABSTRACT

Idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by disproportionate immune activation driven primarily by interleukin-6 (IL-6). Some relapses may adopt a TAFRO-like phenotype, associated with greater severity and accelerated progression to multiorgan failure. We describe a 73-year-old male patient with a history of iMCD who was admitted for jaundice, abdominal pain, and systemic deterioration. The evolution was rapidly progressive, with severe thrombocytopenia, acute renal failure, anasarca, and vasoplegic shock, without evidence of infection or autoimmune disease. Inflammatory markers showed markedly elevated IL-6 (136 pg/mL). Given the impossibility of accessing siltuximab, pulses of methylprednisolone were administered, without managing to revert the progression to multiorgan failure, resulting in the patient's death. The case illustrates the diagnostic difficulty of fulminant iMCD, whose initial presentation can simulate infectious or hepatobiliary conditions. The identification of the TAFRO-like phenotype is crucial, given its more aggressive clinical behavior and high mortality. This report highlights the importance of early recognition, the use of biomarkers such as IL-6, and the availability of targeted biological therapies. iMCD with a TAFRO-like phenotype represents a significant therapeutic challenge, especially in limited-resource settings. Early clinical suspicion and access to anti-IL-6 treatments are fundamental to improving outcomes.

Keywords: Castleman Disease; Interleukin-6; Multiple Organ Failure; Lymphoproliferation; Septic Shock.

RESUMEN

La enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) es un trastorno linfoproliferativo raro caracterizado por una activación inmunitaria desproporcionada impulsada principalmente por interleucina-6 (IL-6). Algunas recaídas pueden adoptar un fenotipo TAFRO-like, asociado a mayor gravedad y evolución acelerada hacia fallo multiorgánico. Se describe un paciente masculino de 73 años con antecedente de ECMi que ingresó por ictericia, dolor abdominal y deterioro sistémico. La evolución fue rápidamente progresiva, con trombocitopenia severa, insuficiencia renal aguda, anasarca y choque vasopléjico, sin evidencia de infección o enfermedad autoinmune. Los marcadores inflamatorios mostraron IL-6 marcadamente elevada (136 pg/mL). Ante la imposibilidad de acceder a siltuximab, se administraron pulsos de metilprednisolona, sin lograr revertir la progresión hacia falla multiorgánica, resultando en el fallecimiento del paciente. El caso ilustra la dificultad diagnóstica de la ECMi fulminante, cuya presentación inicial puede simular cuadros infecciosos o hepatobiliares. La identificación del fenotipo TAFRO-like es crucial, dado su comportamiento clínico más agresivo y alta mortalidad. Este reporte resalta la importancia del reconocimiento temprano, del uso de biomarcadores como IL-6 y de la disponibilidad de terapias biológicas dirigidas. La ECMi con fenotipo TAFRO-like representa un desafío terapéutico significativo, especialmente en entornos con recursos limitados. La sospecha clínica precoz y el acceso a tratamientos anti-IL-6 son fundamentales para mejorar los desenlaces.

Palabras clave: Enfermedad de Castleman; Interleucina-6; Insuficiencia Multiorgánica; Linfoproliferación; Choque Séptico.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman constituye un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos caracterizados por una activación inmunitaria desproporcionada y una proliferación ganglionar anómala. Desde su descripción original por Benjamin Castleman en 1956, el conocimiento sobre esta entidad ha evolucionado de forma sustancial, reconociéndose hoy un espectro clínico que abarca desde formas localizadas de comportamiento benigno hasta variantes sistémicas capaces de desencadenar cuadros de inflamación masiva y fallo multiorgánico.^(1,2)

Dentro de este espectro, la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) representa uno de los desafíos más complejos por su curso clínico variable y su fisiopatología centrada en una sobreproducción sostenida de interleucina-6 (IL-6) y otros mediadores inflamatorios. Esta activación inmunitaria excesiva condiciona inflamación sistémica, citopenias progresivas, disfunción hepatorenal y compromiso cardiorrespiratorio, generando un cuadro que puede confundirse con sepsis, hepatopatías inflamatorias o síndromes autoinmunes.^(3,4,5,6)

En los últimos años se ha descrito un subtipo particularmente agresivo dentro de la ECMi: el síndrome TAFRO, acrónimo de Trombocitopenia, Anasarca, Fiebre, disfunción Renal y Organomegalia. Este fenotipo presenta una evolución abrupta, marcada vasoplejía, insuficiencia renal rápidamente progresiva y niveles muy elevados de IL-6 y el factor de crecimiento endotelial vascular o Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Aunque no todos los pacientes con ECMi cumplen estrictamente los criterios de TAFRO, existe un espectro intermedio denominado TAFRO like cuyos desenlaces son igualmente graves y que se caracteriza por deterioro multiorgánico acelerado, refractario a medidas de soporte convencionales.^(7,8,9,10)

Este subtipo ha cobrado interés especial porque muchos casos inicialmente interpretados como sepsis severa o shock de origen incierto terminan correspondiendo a recaídas fulminantes de ECMi con rasgos TAFRO.

El tratamiento estándar para la ECMi VIH-negativa y VHH-8-negativa se basa en la neutralización de IL-6 mediante siltuximab, terapéutica que ha demostrado mejorar tasas de supervivencia y reducir la progresión del fallo orgánico. No obstante, en muchos sistemas de salud, especialmente en países de ingresos medios, el acceso a dicho fármaco es limitado, obligando al uso de pulsos de corticoides y otras estrategias inmunomoduladoras cuyo impacto en recaídas fulminantes es frecuentemente insuficiente.^(4,9,11,12)

Ante este escenario, la publicación de casos con ECMi de curso agresivo, especialmente aquellos con características compatibles con TAFRO, resulta crucial para mejorar el reconocimiento temprano de patrones de deterioro acelerado y para fortalecer la evidencia en contextos donde los recursos terapéuticos son restringidos. En este contexto, se describe el caso de un paciente de 73 años con antecedente de ECMi que ingresó con ictericia y deterioro sistémico y evolucionó rápidamente hacia un síndrome hiperinflamatorio fatal, con rasgos compatibles con un fenotipo TAFRO-like, evidenciando la dificultad diagnóstica y terapéutica de este tipo de recaídas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 73 años, con antecedente de hipertensión arterial controlada con losartán y diagnóstico previo de enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) desde 2022, confirmada mediante biopsia de ganglios inguinales que evidenció la variante de predominio plasmocítico, y con adenomegalias cervicales, mediastinales, axilares e inguinales. El paciente no había recibido terapia anti-IL-6 por limitaciones de acceso, manteniendo controles clínicos irregulares.



Figura 1. Rx de tórax con ensanchamiento mediastinal a nivel de grandes vasos; patrón fibrinodular perihiliar; redistribución vascular sugestivo de congestión; atelectasia laminar derecho

El 5 de noviembre de 2025, acude a emergencias por un cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por dolor abdominal cólico en epigastrio e hipocondrio derecho, náuseas con vómito en tres episodios, astenia marcada, ictericia progresiva, fiebre no cuantificada y pérdida ponderal de 3 kg en una semana. A su llegada se encontraba vigil, orientado y hemodinámicamente estable, aunque con marcado tinte icterico e hipersensibilidad en el hipocondrio derecho. Los signos vitales iniciales fueron: PA 110/75 mmHg, FC 84 lpm, FR 22 rpm, SatO₂ 93 % con FiO₂ ambiental.

Los análisis iniciales mostraron disfunción hepática, renal y hematológica significativa, con bilirrubina total de 5,9 mg/dL, FA 340 U/L, albúmina 2,0 g/dL, creatinina 2,3 mg/dL, urea 81 mg/dL y una anemia severa (Hb 5,5 g/dL) acompañada de trombocitopenia (PLT 13 000/mm³). La gasometría evidenció acidosis metabólica con lactato elevado (4,8 mmol/L). La ecografía abdominal reveló hepatomegalia y un colédoco de 7 mm sin signos claros de obstrucción mecánica. Por la ictericia intensa y el dolor en hipocondrio derecho, se consideró inicialmente un síndrome icterico obstructivo vs. sepsis de foco abdominal, por lo que ingresó a medicina interna, se solicitaron estudios adicionales y se transfundieron tres unidades de concentrado eritrocitario (figura 1).

Horas más tarde, el cuadro evolucionó abruptamente hacia insuficiencia respiratoria aguda y deterioro del estado mental. Al ser reevaluado por terapia intensiva, el paciente mostró signos de hipoperfusión, pulsos débiles, llenado capilar prolongado y anuria. La presión arterial descendió a 84/55 mmHg (PAM 60 mmHg), requiriendo rápidamente soporte vasopresor. El examen pulmonar reveló crépitos diseminados y se constató edema periférico progresivo. Se procedió a la intubación orotraqueal e inició ventilación mecánica, noradrenalina y antibioticoterapia de amplio espectro (imipenem y metronidazol).

Los exámenes de control del 6 de noviembre evidenciaron un deterioro multiorgánico acelerado: bilirrubina total 14,7 mg/dL, FA 440 U/L, creatinina 3,6 mg/dL, urea 115 mg/dL, leucocitos 22 490/mm³, anemia moderada y trombocitopenia persistente (76 000/mm³). Tanto los hemocultivos como cultivos de secreciones fueron negativos. La ecografía a pie de cama mostró congestión venosa sistémica y signos sugestivos de síndrome edematoso. La ecocardiografía reveló gasto cardíaco preservado, por lo que el estado de choque se interpretó como predominantemente vasopléjico, no cardiogénico.

Tabla 1. Evolución temporal de los biomarcadores hepáticos, hematológicos y de inflamación en un caso de ECMi con fenotipo TAFRO-like

Parámetro	Rango Ref.	05/11/2025	Gravedad	06/11/2025	Gravedad	06/11/2025	Gravedad
Fosfatasa alcalina (U/L)	40-129	340	●	440	●	—	—
Bilirrubina total (mg/dL)	<1,2	5,9	●	14,7	●	—	—
Bilirrubina directa (mg/dL)	<0,3	3,6	●	10,8	●	—	—
Albúmina (g/dL)	3,5-5,0	2,0	●	—	—	—	—
Creatinina (mg/dL)	0,7-1,3	2,3	●	3,6	●	—	—
Urea (mg/dL)	15-45	81	●	115	●	—	—
Sodio (mEq/L)	135-145	132	●	134	●	—	—
Potasio (mEq/L)	3,5-5,0	4,1	●	5,5	●	—	—
Cloro (mEq/L)	98-107	96	●	102	●	—	—
Glucosa (mg/dL)	70-110	78	●	72	●	—	—
Glóbulos blancos (/mm ³)	4 000-11 000	13 170	●	22 490	●	28 040	●
Hemoglobina (g/dL)	13-17	5,5	●	8,1	●	8,8	●
Hematocrito (%)	40-50	16,2	●	23,2	●	26	●
Plaquetas (/mm ³)	150 000-450 000	13 000	●	76 000	●	39 000	●
Reticulocitos (%)	0,5-1,5	—	—	—	—	4,6	●
Eritroblastos (%)	0 %	—	—	—	—	1 %	●
Lactato (mmol/L)	<2	4,8	●	3,7	●	—	—
IL-6 (pg/mL)	<7	—	—	—	—	136	●
Interpretación clínica global	—	Falla hepática/renal inicial	—	Progresión a FMO	—	Tormenta hiperinflamatoria ECMi/TAFRO-like	—

Nota: ● / ● Normal: Parámetros dentro de rangos fisiológicos sin implicancia clínica relevante. ● Alteración leve: Valores discretamente fuera del rango normal; sugieren inicio de disfunción orgánica o respuesta inflamatoria temprana. ● Alto riesgo: Alteraciones moderadas con potencial impacto clínico; requieren vigilancia estrecha y posible intervención terapéutica. ● Crítico: Desviaciones severas asociadas a falla orgánica, tormenta inflamatoria o riesgo vital inmediato; requieren intervención urgente.

Dada la historia de ECMi y la ausencia de un foco infeccioso evidente, se amplió el estudio etiológico: serologías para VHB, VHC, VIH, CMV, EBV y HHV-8 resultaron negativas, al igual que el panel autoinmune (ANA, SMA y LKM). El hemograma mostró progresión de citopenias (PLT 39 000/mm³), reticulocitos 4,6 % y presencia de eritroblastos en sangre periférica. El hallazgo más relevante fue un nivel de interleucina-6 (IL-6) de 136 pg/mL (< 5 pg/ml), compatible con una crisis hiperinflamatoria grave por recaída fulminante de ECMi con características TAFRO-like, dada la combinación de trombocitopenia, anasarca, fiebre, disfunción renal y organomegalias progresivas (tabla 1).

El paciente presentó marcada vasoplejía refractaria con requerimiento de dos vasopresores y acidosis metabólica persistente, lo que contraindica el inicio oportuno de terapia de reemplazo renal. En consenso con hematología y nefrología, se decidió iniciar pulsos de metilprednisolona 500 mg EV ante la imposibilidad de acceder a siltuximab. A pesar de las medidas instauradas, el paciente evolucionó a falla multiorgánica irreversible, falleciendo el 6 de noviembre de 2025, aproximadamente 24 horas después del ingreso a UTI.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) se reconoce hoy como una entidad linfoproliferativa rara pero potencialmente letal, caracterizada por inflamación sistémica, proliferación ganglionar policlonal y compromiso multiorgánico en el contexto de una tormenta de citocinas, en particular interleucina-6 (IL-6).^(1,3,4,5,6,13) En las últimas décadas, la comprensión de su fisiopatología, criterios diagnósticos y abordaje terapéutico ha mejorado de forma sustancial gracias a series de casos, cohortes multicéntricas y consensos internacionales, aunque persisten importantes desafíos en el reconocimiento precoz de las formas fulminantes.^(3,4,5,9,11,13,14)

Nuestro paciente ilustra una de las presentaciones más agresivas del espectro de la ECMi, con un curso clínico abrupto y rápidamente progresivo hacia fallo multiorgánico (FMO). La combinación de trombocitopenia severa, anasarca, fiebre, deterioro renal rápidamente progresivo y organomegalias, junto con niveles marcadamente elevados de IL-6, resulta altamente sugestiva de un fenotipo TAFRO-like, descrito inicialmente en Japón y actualmente reconocido como un subtipo particularmente grave de ECMi VHH-8 negativa.^(6,7,10,15) En series recientes, los pacientes con fenotipo TAFRO o TAFRO-like muestran una evolución más rápida, mayor riesgo de choque refractario y una mortalidad superior a la de otros subtipos de iMCD.^(7,10,15)

En términos fisiopatológicos, la ECMi se sostiene en una activación inmunitaria desproporcionada con sobreproducción de IL-6, la cual induce fiebre, anemia inflamatoria, hiperplasia plasmocítica y liberación de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda.^(1,3,6,8,13) En los fenotipos TAFRO, esta activación se acompaña además de una expresión aumentada de VEGF, que incrementa la permeabilidad capilar, favorece el extravasado de líquido al intersticio y explica la presencia de edema generalizado, derrames serosos, congestión venosa y compromiso renal.^(6,7,10,15) En nuestro caso, la anasarca, la congestión evidenciada en la ecografía a pie de cama, la insuficiencia renal aguda y la necesidad de soporte vasopresor en ascenso son congruentes con este modelo fisiopatológico IL-6/VEGF-dependiente.

Desde el punto de vista diagnóstico, el caso resalta la complejidad para diferenciar ECMi fulminante de otras entidades más frecuentes en la práctica clínica. El cuadro inicial se interpretó como un síndrome icterico obstructivo o sepsis abdominal, escenarios razonables ante la presencia de ictericia, dolor en hipocondrio derecho y elevación de enzimas colestásicas. Esta confusión diagnóstica ha sido descrita en múltiples reportes y revisiones, donde se documenta que una proporción considerable de pacientes con ECMi o TAFRO ingresan con diagnósticos presuntivos de sepsis, hepatitis autoinmune, neoplasias hematológicas u otras enfermedades inflamatorias sistémicas.^(3,4,5,9,11,16) La posterior ausencia de cultivos positivos, la negatividad de las serologías virales y del panel autoinmune, así como la historia conocida de ECMi con recaída y el hallazgo de IL-6 muy elevada, permitieron reorientar el diagnóstico hacia una crisis hiperinflamatoria por ECMi, alineada con los criterios diagnósticos internacionales propuestos para iMCD VHH-8 negativa.^(11,13)

En cuanto al tratamiento, las guías internacionales recomiendan el uso de terapia anti-IL-6, en particular siltuximab, como primera línea en pacientes con iMCD negativa para VHH-8 y VIH, dado que se ha asociado a mejoría sintomática, reducción de la inflamación sistémica y aumento de la supervivencia.^(3,4,7,13,14) No obstante, la realidad en muchos países de ingresos bajos y medios, incluidos los de América Latina, es que el acceso a siltuximab y a otros biológicos sigue siendo muy limitado. En estos contextos, se recurre a esquemas basados en corticoides sistémicos a altas dosis, con o sin otros inmunomoduladores, como estrategia de puente o en ausencia de alternativas, aunque con resultados mucho menos predecibles, especialmente en formas fulminantes.^(3,4,9,14,15)

En el caso presentado, la decisión de administrar pulsos de metilprednisolona se tomó en un escenario de choque vasopléjico, disfunción hepatorenal avanzada y alta sospecha de crisis de ECMi con fenotipo TAFRO-like, en un medio donde la terapia dirigida con siltuximab no estaba disponible. La progresión a FMO en menos de 24 horas, a pesar de la ventilación mecánica, el soporte vasopresor y la corticoterapia, es consistente con lo observado en otras series de ECMi grave sin acceso a anti-IL-6 y en reportes de TAFRO con evolución muy rápida, donde el pronóstico es particularmente sombrío cuando el tratamiento dirigido no se inicia de manera precoz.^(6,7,9,14,15)

Finalmente, este caso subraya varios puntos clave. En primer lugar, la importancia de mantener un alto índice de sospecha de ECMi y de fenotipos TAFRO-like en pacientes con antecedentes de enfermedad de Castleman que consultan por ictericia, síndrome constitucional y datos tempranos de FMO, aun cuando la presentación inicial imite cuadros infecciosos más comunes. En segundo lugar, resalta el valor de incorporar biomarcadores como IL-6 al estudio de estos pacientes, no solo con fines diagnósticos sino también para estratificar gravedad y fundamentar decisiones terapéuticas.^(1,3,6,11,13,16) En tercer lugar, pone de manifiesto la brecha existente entre las recomendaciones de consensos internacionales y las posibilidades reales de los sistemas de salud con recursos limitados, donde la ausencia de terapias biológicas específicas puede condicionar desenlaces desfavorables pese a un manejo intensivo apropiado.

En conjunto, la experiencia descrita aporta evidencia desde un entorno de recursos restringidos sobre la evolución fulminante de la ECMi con fenotipo TAFRO-like, enfatizando la necesidad de mejorar el acceso a terapias dirigidas, optimizar la sospecha temprana y consolidar estrategias de manejo multidisciplinario que integren cuidados intensivos, hematología e inmunología clínica.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática puede adoptar formas particularmente agresivas cuando su recaída se acompaña de un fenotipo TAFRO-like, caracterizado por hiperinflamación, vasoplejía, disfunción renal acelerada y citopenias profundas. El caso presentado expone la dificultad diagnóstica que persiste en estos pacientes, cuyo cuadro inicial suele confundirse con patologías infecciosas o hepatobiliares más frecuentes, retrasando el reconocimiento del síndrome hiperinflamatorio subyacente. La rápida progresión hacia fallo multiorgánico subraya la importancia de mantener un alto índice de sospecha en individuos con antecedente de ECMi que presentan ictericia, deterioro sistémico y compromiso multiorgánico sin causa aparente.

Asimismo, este caso evidencia la brecha entre las recomendaciones terapéuticas internacionales —donde la neutralización de IL-6 mediante siltuximab constituye el estándar de cuidado— y la disponibilidad real de estas terapias en muchos sistemas de salud latinoamericanos. La ausencia de tratamiento dirigido condiciona desenlaces desfavorables incluso bajo un manejo intensivo oportuno. En este contexto, el reconocimiento temprano de la recaída, la medición de biomarcadores como IL-6 y la articulación de estrategias multidisciplinarias resultan fundamentales para mejorar la supervivencia.

En conjunto, la evolución fulminante observada refuerza la necesidad de fortalecer la educación médica sobre ECMi y TAFRO, promover el acceso equitativo a terapias biológicas y consolidar reportes clínicos que contribuyan a una mejor caracterización de esta enfermedad en nuestra región.

FINANCIACIÓN

No existe financiación para el presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Pachakutek Illescas Gonzales, Rommer Alex Ortega Martinez, Roxana Blanco Villarte.

Curación de datos: Pachakutek Illescas Gonzales, Rommer Alex Ortega Martinez, Roxana Blanco Villarte.

Análisis formal: Pachakutek Illescas Gonzales, Rommer Alex Ortega Martinez, Roxana Blanco Villarte.

Redacción – borrador original: Pachakutek Illescas Gonzales, Rommer Alex Ortega Martinez, Roxana Blanco Villarte.

Redacción – revisión y edición: Pachakutek Illescas Gonzales, Rommer Alex Ortega Martinez, Roxana Blanco Villarte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* . 2015 Jan;27(1):21–9. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu078>
2. de Aguiar Quevedo K, Jordá Aragón C, Mancheño Franch N, Sales Badía G, Calvo Medina V, García Zarza A, et al. Enfermedad de Castleman: dos variantes, dos pacientes. *Rev Patol Respir* . 2011 oct;14(4):138–42. <https://www.neumosur.net/>
3. Pertusa Mataix R, Loaiza Cabello D, García Morillo JS. Enfermedad de Castleman: fisiopatología, avances en el diagnóstico y tratamiento. *Med Clínica* . 2024 Mar;162(6):283–90. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.09.012>
4. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fosså A, Srkalovic G, Ide M, et al. international evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* . 2017 Sep;129(12):1646–57. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933>
5. Alnoor F, Spies NC, Kumar J, Samghabadi P, Silva O, Luo MX, et al. The Evolution and Recent Advances in Diagnostic Criteria for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Am J Hematol* . 2025 nov;100(11):2064–73. <https://doi.org/10.1002/ajh.27312>
6. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* . 2022 Mar;139(4):490–514. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013328>
7. Ishii T, Sasaki Y, Inoue M, et al. Clinicopathological features of TAFRO syndrome and Castleman disease. *J Clin Exp Hematop* . 2019;59(3):95–102. <https://doi.org/10.3960/jslrt.19010>
8. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE, Nienhuis AW. Dysregulated interleukin-6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* . 1990 Aug;86(2):592–9. <https://doi.org/10.1172/JCI114741>

9. Feustel K, Keeling J, Makos O, Scherbak D. Complications and Management of Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *HCA Healthc J Med* . 2025;6(3):269–74. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1634>
10. Cristinelli C, Merli M, Lucioni M, Gotti M, Sciarra R, Rattotti S, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes of 28 Patients with Castleman Disease: A Retrospective Analysis of an Italian Cohort. *EJHaem* . 2025 Nov;6(6):e70158. <https://doi.org/10.1002/jha2.70158>
11. Miller I, Mumau MD, Shyamsundar S, Sarmiento Bustamante M, Horna P, Gonzalez MV, et al. No evidence for active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease by Viral-Track analysis. *Sci Rep* . 2025 Jan 11; 15:1676. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60548-8>
12. Lu C, Ma X, Liu B, Wang J, Luo S, Luo Q. Diagnostic and therapeutic challenges in hyaline-vascular idiopathic multicentric Castleman disease: A case report. *J Int Med Res* . 2025 oct;53(10): e03000605251381574. <https://doi.org/10.1177/03000605251381574>
13. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood* . 2013 Dec;122(26):4189–98. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-519983>
14. Uldrick TS, Fajgenbaum DC. Advances in the understanding and treatment of multicentric Castleman disease. *Cancer Treat Rev* . 2018; 70:163–75. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.002>
15. Fisher CE, Oliveira MC, Kingma DW, et al. TAFRO Syndrome: A distinct variant of idiopathic multicentric Castleman disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* . 2020;20(11): e825–32. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.06.021>
16. Mohamed L, Umeda M, Tsutsui S, Toya R, Umetsu A, Otsuka M, et al. Morphological and quantitative CT features of anterior mediastinal lesions in TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease. *Front Immunol* . 2025 Sep 15; 16:1656489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1656489>