



## IF-044 - FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LA VÍA DE INTERLEUCINA-6 EN LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA

A. Camacho, N. Sirgo, I. González Niño, H. Guillén, A. Moreno, A. González García, J. L. Patier

Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** Describir los primeros 4 pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) no asociada a VIH o VHH-8 (también llamada ECM idiopática). en seguimiento en nuestro Centro, en los cuales se inicia tratamiento en base al bloqueo de la vía de la IL-6 con siltuximab.

**Material y métodos:** Se revisan las historias clínicas de 4 pacientes con la ECMi de una serie de 18 casos con ECM con y sin VIH/VHH8 vistos en nuestro Hospital. Esta pequeña cohorte suponen los primeros pacientes tratados con siltuximab en nuestro país. Dos pacientes se incluyeron en el ensayo clínico multicéntrico aleatorizado con placebo CNTO328MCD2001 en 2011. Un caso inició siltuximab por uso compasivo en junio 2015. El último, tras tratamientos en base a rituximab-CHOP y bortezomib sin respuesta, inicio tratamiento con tocilizumab en octubre 2015 y posteriormente siltuximab desde mayo 2016.

**Resultados:** 4 pacientes: 2 mujeres y 2 hombres. Edad media: 39,75 (DE 7,9). El 100% con síntomas B, poliadenopatías, anemia, aumento de la velocidad de sedimentación y proteína C reactiva, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Todos tenían la variedad histológica plasmocelular. Uno de los pacientes del ensayo CNTO328MCD2001 lo inició en la rama placebo, cambiando a siltuximab a las pocas semanas por ausencia de mejoría. Ambos pacientes del ensayo continuaron con 11 mg/kg cada 21 días durante un período de 3 años para ver la efectividad a largo plazo y lograron remisión completa clínica e imagenológica sin recaída posterior. Una paciente recibió siltuximab (uso compasivo) con respuesta en anemia, hipoalbuminemia y reactantes de fase aguda permaneciendo en remisión tras 10 meses. El último caso recibió tocilizumab 10 mg/kg cada 14 días con buena respuesta analítica durante 4 meses pero con escasa eficacia en la escala de fatiga. Se decidió suspenderlo a la espera de disponibilidad de siltuximab; hay que resaltar que la suspensión de tocilizumab produjo un rápido ascenso de los parámetros inflamatorios. Tras la comercialización de siltuximab (Sylvant) y con dos ciclos hasta la actualidad se obtiene respuesta parcial significativa. Como efectos adversos: neutropenia leve en 1 caso y 2 sufrieron edemas generalizados tolerables. No hubo reacciones infusionales y no se produjeron infecciones.

**Discusión:** La ECM se caracteriza por la proliferación no tumoral de tejido linfático, con síntomas B, linfadenopatías generalizadas y hepato-esplenomegalia. En su patogenia destaca una disregulación inflamatoria con proliferación linfo-vascular, con sobre-expresión de citocinas como la IL-6 e IL-1. La ECM, precisa tratamiento con fármacos citotóxicos y/o dosis altas de esteroides y más recientemente

rituximab (anti-CD20). Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con formas solubles de la IL-6 humana. La dosis es de 11 mg/kg cada 21 días, es el primer tratamiento autorizado en Europa para la ECMi. Se ha constatado su efecto antitumoral y sintomático duraderos, como ocurre en nuestra pequeña cohorte. Uno de ellos recibió previamente tocilizumab, anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL6 por un periodo de 4 meses con remisión parcial, y mejor respuesta al iniciar siltuximab. El ensayo CNTO328MCD2001, fue el estudio pivotal para la autorización de comercialización e incluyó 79 pacientes, dos de ellos pacientes pertenecían a nuestro centro. En dicho estudio se constata la remisión en un 34% mantenida en el tiempo. Nuestros casos tuvieron un 100% de respuesta, así como los dos siguientes. Esto hace sospechar que nuestra población con ECMi es especialmente sensible a esta terapia.

*Conclusiones:* El tratamiento con bloqueantes de la vía de IL-6, en especial siltuximab para la ECMi ha mostrado ser eficaz en términos de respuesta tumoral y mejoría sintomática. Esta respuesta es muy elevada en nuestra serie.