

mutaciones del gen APOB (cromosoma 2), locus de susceptibilidad 3p2 y no asociado a los previos, siendo en general de transmisión autosómica dominante⁵. La gran mayoría de los sujetos afectados son heterocigotos con escasa o nula sintomatología asociada, dado que la forma homocigota cursa con un cuadro similar a la abetalipoproteinemia con alteraciones graves desde la infancia. Su diagnóstico se caracteriza por la detección de concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL y apoB por debajo del percentil (P) 5 de la distribución en la población general, habitualmente un colesterol LDL inferior a 45-50 mg/dL, y una expresión típica de la enfermedad es la esteatosis hepática^{3,4}. Si bien existe depósito de triglicéridos en el hepatocito, este es debido a que la proteína apoB truncada impide la salida de las VLDL y por tanto causa su acumulación. Varios trabajos han estudiado y descrito que no está asociado a la presencia de resistencia a la insulina^{6,7}, pero que estos pacientes pueden ser genéticamente más susceptibles ante factores de riesgo añadidos para sufrir una EHDG⁵. Esta hipótesis se ve apoyada por el presente caso, dado que presentaba un depósito de grasa hepática atribuible a estos 2 motivos, pero la corrección de su estilo de vida y el sobrepeso conllevó una mayor sensibilidad a la insulina, corrección de los niveles de glucemia basal y normalización del perfil hepático con práctica desaparición de la hipercogenecidad hepática como signo clínico de la esteatosis hepática.

Bibliografía

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. AASLD Practice Guideline: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23.
- Terán A, Menéndez S, Crespo J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. Etiopatogenia, historia natural y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:1-11 (Esp. Congreso 1).
- Alapont Puchalt B, Prósper Sierra M, Ricart Álvarez E, Navarro Hervás M. Esteatosis hepática asociada a hipobetalipoproteinemia familiar heterocigótica. Presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:256-9.
- Pocovi M, Civeira F. Heterogeneidad clínica y genética de la hipobetalipoproteinemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:61-2.
- Yue P, Tanoli T, Wilhelm O, Patterson B, Yablonskiy D, Schonfeld G. Absence of fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia linked to chromosome 3p21. *Metab Clin Exp*. 2005;54:682-8.
- Amaro A, Fabbri E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology*. 2010;139:149-53.
- Viser ME, Lammers NM, Nederveen AJ, van der Graaf M, Heerschap A, Ackermans MT, et al. Hepatic steatosis does not cause insulin resistance in people with familial hypobetalipoproteinemia. *Diabetologia*. 2011;54:2113-21.

Oscar Núñez Martínez^{a,*}, Ramón Pajares Villarroja^a, Juana Olivar Roldán^b, Noemí Manceñido Marcos^a y José Carlos Erdozaín Sosa^a

^a Unidad de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^b Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: onumar@gmail.com

(O. Núñez Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.003>

Diarrea crónica asociada a un proceso linfoproliferativo

Chronic diarrhea associated with a lymphoproliferative process

La diarrea crónica puede ser una manifestación de enfermedades extradigestivas, lo cual dificulta su diagnóstico y posterior tratamiento. Las enfermedades linfoproliferativas pueden ser causa de diarrea debido a la producción de distintas citocinas que estimulan la secreción intestinal, la infiltración tumoral o amiloide intestinal o la compresión extrínseca del tubo digestivo¹.

Presentamos el caso de una paciente con diarrea crónica secundaria finalmente a una enfermedad de Castleman.

Mujer de 34 años sin antecedentes personales de interés, pero dentro de los antecedentes familiares destaca el fallecimiento de padre por un linfoma de Hodgkin. Comenzó bruscamente con diarrea de 2-3 deposiciones al día de 3 meses de evolución sin productos patológicos, acompañado de

dolor abdominal cólico y pérdida de peso. Presentaba hormonas tiroideas, cromogranina, VIP, gastrina, marcadores tumorales y resto de determinaciones analíticas dentro de los límites de la normalidad. En la gastroscopia con biopsias duodenales no tenía alteraciones. La colonoscopia detectó pequeñas lesiones petequiales en todo el recorrido de aspecto inespecífico que fueron biopsiadas, informadas de colitis activa inespecífica negativa para colitis microscópica. La ecografía abdominal advirtió una lesión redondeada anecogénica de 5,2 × 2,3 cm anterior a la cava y posterior a la porta. La TC abdominal confirma la lesión retroperitoneal de 5 cm acompañada de adenopatías retroperitoneales altas que apenas superan 1 cm. Tras la realización de PAAF de la lesión obteniendo una muestra con abundantes linfocitos y células linfoplasmocíticas sin detectar malignidad, la paciente fue enviada a cirugía donde realizaron exéresis quirúrgica de la lesión que histológicamente correspondía a una enfermedad de Castleman de tipo hialino vascular localizada (fig. 1).

Tras la cirugía desapareció toda la sintomatología, sin presentar complicaciones. En los controles posteriores la paciente no ha presentado nuevas recidivas.

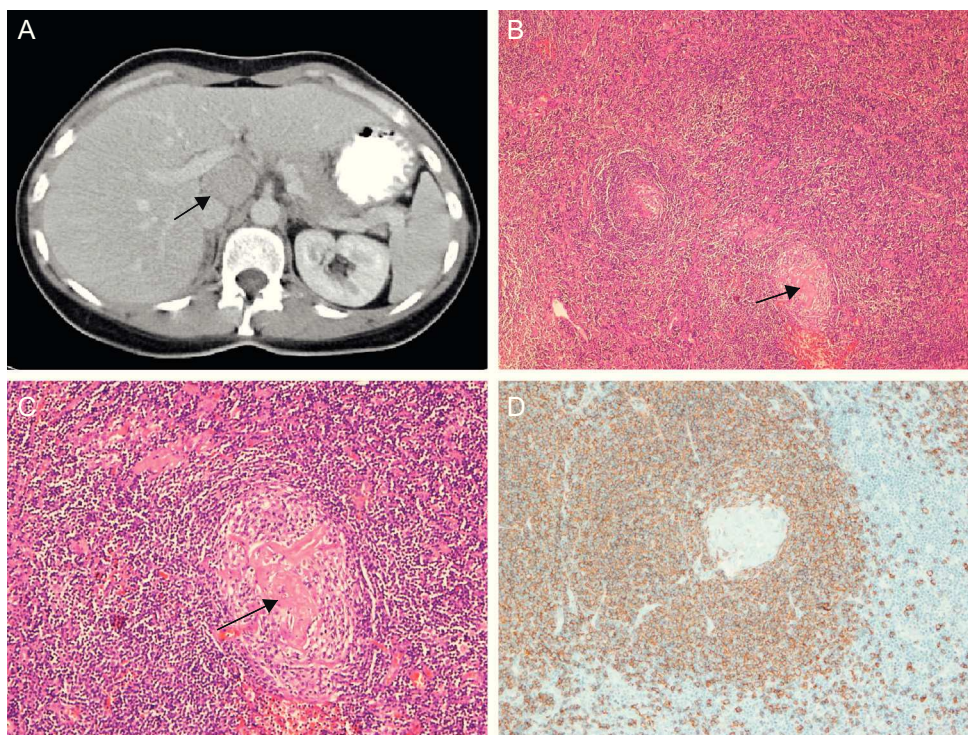


Figura 1 A) Imagen de TC abdominal donde presenta una masa redondeada de 5,2 cm localizada entre la cava inferior y la aorta y por detrás de la vena porta. B) y C) Estudio histológico de la lesión tras la extirpación quirúrgica, que muestra una hiperplasia folicular del ganglio de forma regular, con folículos pequeños de arquitectura normal y centros germinales rodeados por material hialino, presentando centros claros rodeados por un anillo periférico de linfocitos maduros, con disposición en «capas de cebolla» (flecha). Los vasos penetran en el centro de los folículos y muestran una pared hialina con células endoteliales prominentes. El área interfollicular tiene una marcada vascularización, con masas hialinas de localización perivascular. D) Tinción inmunohistoquímica detectando predominio de linfocitos B marcados con CD20 en el área interfollicular.

La enfermedad de Castleman es una infrecuente enfermedad linfoproliferativa, caracterizada por una hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos, producida por una proliferación monoclonal de linfocitos B². Puede encontrarse localizada –generalmente como masa mediastínica, o multicéntrica– afectando a múltiples órganos y ganglios linfáticos. Según su localización esta enfermedad comprende 2 entidades distintas (localizada y multicéntrica) con diferente comportamiento clínico y pronóstico. La [tabla 1](#) resume las principales diferencias entre estas 2 formas de presentación.

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Castleman localizada se encuentran asintomáticos, diagnosticando la enfermedad de manera casual al realizar estudios radiológicos por otra causa. Sin embargo, nuestro paciente presentaba una diarrea crónica como manifestación principal que nos permitió llegar al diagnóstico de la enfermedad. El mecanismo de producción de esta diarrea crónica es incierto. Por un lado, puede estar producido por una infiltración amiloide intestinal³, pero en las biopsias de colon obtenidas no recogimos muestra del recto. Por otro lado, ha sido descrito el papel de la interleucina-6 (IL-6)¹, citocina producida por las células del centro germinal de los folículos linfoides que estimula la secreción intestinal. Esta

citocina también participa en la estimulación leucocitaria provocando hipergammaglobulinemia y pueden inducir la proliferación incontrolada angiofolicular⁴. Sin embargo, en nuestro caso no fueron determinados los niveles de IL-6 al diagnóstico, de manera que no podemos determinar su grado de implicación.

El principal punto de interés de nuestro caso radica en el diagnóstico de una infrecuente y agresiva enfermedad linfoproliferativa a partir del estudio de una diarrea crónica. Tras descartar causas comunes como la enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal se detectó en las pruebas de imagen una lesión retroperitoneal aislada orientando el diagnóstico a un proceso linfoproliferativo como un linfoma, un GIST o un posible sarcoma abdominal. Sin embargo, las pruebas radiológicas no nos permiten diferenciar entre estas entidades. Tras la extirpación quirúrgica de la muestra y su estudio histológico permitió diagnosticar la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico en la forma localizada es curativo y no precisa otros tratamientos adyuvantes si se consigue la extirpación completa de la lesión^{5,6}. Sin embargo, es posible la aparición de complicaciones a largo plazo como el desarrollo de linfomas o amiloidosis⁷, siendo necesario el seguimiento periódico de estos pacientes.

Tabla 1 Principales diferencias entre las diferentes modalidades de enfermedad de Castleman según su forma de presentación

Localizada	Multicéntrica
<i>Edad</i> 2. ^a -3. ^a década	6. ^a -7. ^a década
<i>Sexo</i> Similar en ambos sexos	Predominio en varones
<i>Tipo histológico típico</i> Variante hialino vascular	Variante células plasmáticas y variante HHV-8 positivo
<i>Patogenia</i> IL-6	IL-6, VIH, HHV-8
<i>Clínica asociada</i> Asintomáticos	Síntomas frecuentes pero inespecíficos: fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, astenia, hepatoesplenomegalia, fatiga
<i>Datos de laboratorio</i> < 25% de los pacientes: anemia, elevación de la VSG, hipergammaglobulinemia	100% de los pacientes: hipoalbuminemia, anemia, hipergammaglobulinemia, elevación de la VSG
<i>Tratamiento de elección</i> Quirúrgico	Rituximab
<i>Tratamientos complementarios</i> Si no se puede realizar la extirpación completa: radioterapia o rituximab	CHOP o vinblastina + etopósido Corticoides Trasplante de células hematopoyéticas. Agentes antivirales: ganciclovir, cidofovir, interferón alfa. Inhibidores de IL-6: siltuximab, tocilizumab, bortezomib
<i>Complicaciones</i> Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos y amiloidosis	Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos, sarcoma de Kaposi y síndrome de POEMS
<i>Pronóstico</i> Supervivencia superior al 95%	Pronóstico muy malo. Media supervivencia 26-30 meses

Bibliografía

- Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med*. 1994;330:602-5.
- Roca B. Castleman's disease. A review. *AIDS Rev*. 2009;11:3-7.
- Miura A, Sato I, Suzuki C. Fatal diarrhea in a patient with Castleman's disease associated with intestinal amyloidosis. *Intern Med*. 1995;34:1106-9.
- Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, Audouin J, Raphael M, Van Damme J, et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood*. 1991;78:2923-30.
- Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012;255:677-84.
- Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer*. 1999;85:706-17.
- Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2000;320:292-5.

Luis Vaquero*, Begoña Alvarez-Cuenllas, Marta Aparicio, Laura Rodriguez, Emiliano Honrado-Franco, Jose Luis Olcoz y Santiago Vivas

Servicio de Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisvaqueroayala@gmail.com (L. Vaquero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.007>