

M<sup>a</sup> J. Torres Valdivieso\*, J. López Pérez\*,  
C. Melero Moreno\*, J.L. Vivanco  
Martínez\*, M<sup>a</sup> L. Peralta Ibáñez\*,  
N. Nieto Del Rincón\*, A. Pérez Campos\*\*

*An Esp Pediatr 1999;51:74-76.*

### Introducción

La anemia microcítica hipocroma en la infancia es, en la mayoría de los casos, secundaria a déficit de hierro, siendo otras etiologías menos frecuentes: la beta talasemia menor, la anemia sideroblástica y la anemia secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas. La enfermedad de Castleman es una entidad rara, pero debe ser considerada entre las causas de anemia microcítica cuando descartadas otras etiologías más frecuentes, no se encuentra la causa. En esta enfermedad es un hallazgo frecuente la presencia de anemia microcítica no ferropénica debida a la eritropoyesis deficiente en hierro (típica de las enfermedades crónicas) y, con menos frecuencia, anemia ferropénica por malabsorción<sup>(1)</sup>. En este artículo, describimos el caso de una paciente de 11 años que debutó como anemia ferropénica por malabsorción resistente al tratamiento con hierro oral.

### Caso clínico

Paciente de 11 años enviada a nuestra consulta por anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro oral, astenia y nalgalgia. Había recibido hierro oral sin respuesta hematológica durante 6 meses. No refería historia de sangrado, hipermenorrea, ni clínica digestiva, siendo la ingesta cárnica adecuada. La exploración física era normal, salvo palidez, con peso y talla en el percentil 25 para su edad.

En los exámenes complementarios presentaba: hemograma: Hb: 7 g/dl, Hto: 25%, MCV: 54,4 fl, MCH: 16,8 pg, MCHC: 31. Reticulocitos: 0,7%. En el frotis de sangre periférica destacaba una microcitosis moderada con algunos dianocitos y marcado rouleaux. El recuento de plaquetas era de 1.000.000/mm<sup>3</sup>, siendo normal el resto del hemograma. VSG: 67 mm Hg/h. El estudio del metabolismo férrico reveló: hierro sérico: 18 µg% (N: 60-100), transferrina: 362 mg% (N: 180-300), saturación de transferrina: 11,3% (N 25%), ferritina 5 ng/ml (N: 15-200). La electroforesis de Hb fue normal. El aspirado de médula ósea demostró signos de hemoglobinización deficiente y disminución de los depósitos férricos mediante la tinción de Perls, no evidenciándose sideroblastos en anillo.

## Anemia ferropénica refractaria al tratamiento oral con hierro, como forma de presentación de la enfermedad de Castleman

Se efectuó "screening" etiológico de ferropenia: no se detectaron pérdidas sanguíneas en orina, ni heces. La gammagrafía con Tc para detectar divertículo de Meckel fue normal. En el estudio de malabsorción se objetivó esteatorrea: Van de Kamer: 7 g/24h (N < 3g/24h), siendo normales: el test d-xilosa : 26 mg% y la quimi tripsina en heces: 10,7 u/g. Los anticuerpos anti gliadina, antirreticulina y antiendomiso fueron negativos.

Ante la presencia de esteatorrea y anemia ferropénica, se completó el estudio digestivo (tránsito digestivo completo, ecografía abdominal, determinación de parásitos en heces y biopsia duodenal) resultando todo negativo.

Se objetivó alteración de los siguientes parámetros inflamatorios: PCR: 8,3 mg/100 ml (N < 0,5), aumento de la fracción de las gammaglobulinas (32,6%) en el proteinograma, con aumento a expensas de IgG: 2210 mg/dl (N: 800-1.600) e IgA: 353 mg/dl (N: 100-280), IgM: 175 mg/dl (N: 70-210). Se completó el estudio de autoinmunidad: ANA, ENA y factor reumatoide, resultando negativos.

Con la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal se efectuó colonoscopia y toma de biopsias objetivándose edema en la lámina propia y discreto aumento de celularidad linfoplasmocitaria, por lo que se inició tratamiento de prueba con corticoides: prednisona 1 mg/kg/día, 2 meses; con disminución progresiva en otros 2 meses, administrándose durante todo este tiempo sulfato ferroso oral a las dosis habituales. Al finalizar el tratamiento corticoideo se repitió la colonoscopia y la toma de biopsias. La biopsia del colon fue normal, pero persistía la anemia y la esteatorrea. Se instauró tratamiento con hierro parenteral, normalizándose los valores de hierro sérico, pero los valores de Hb no sobrepasaron los 9 g/dl, persistiendo la elevación de los parámetros inflamatorios.

Revisado el caso se planteó la enfermedad de Castleman como posible etiología del cuadro clínico, por lo que se efectuó gammagrafía con galio, objetivando captación patológica en abdomen, realizándose un CT toracoabdominal en el que se objetivó una masa paraaórtica de 5 cm de localización abdominal (Fig. 1) que se extirpó de forma macroscópicamente completa, siendo la anatomía patológica compatible con enfermedad de Castleman, variante plasmocelular. La masa extirpada correspondía a un ganglio de 4,5x3,5x2 cm. Microscópicamente, la estructura ganglionar estaba conservada, los folículos linfoides mostraban centros germinales grandes con hiperplasia de células dendríticas dispuestas en "capas de cebolla" con-

Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica\*. Servicio de Anatomía Patológica\*\*. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia: María José Torres Valdivieso. Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Crta de Andalucía km 5,400. 28041 Madrid.

Recibido: Noviembre 1998

Aceptado: Abril 1999



**Figura 1.** CT de abdomen: masa de 5 cm de localización paraaórtica izda.

servando un manto bien formado. La zona paracortical y los cordones medulares mostraban un denso infiltrado de células plasmáticas maduras (Figs 2a y 2b). A la semana de la cirugía la VSG se había normalizado y en el estudio efectuado 2 meses postcirugía, todos los parámetros inicialmente afectados se habían normalizado, la Hb se elevó a 12 g/dl; persistiendo normalidad clinicoanalítica 3 años después, por lo que fue dada de alta.

### Discusión

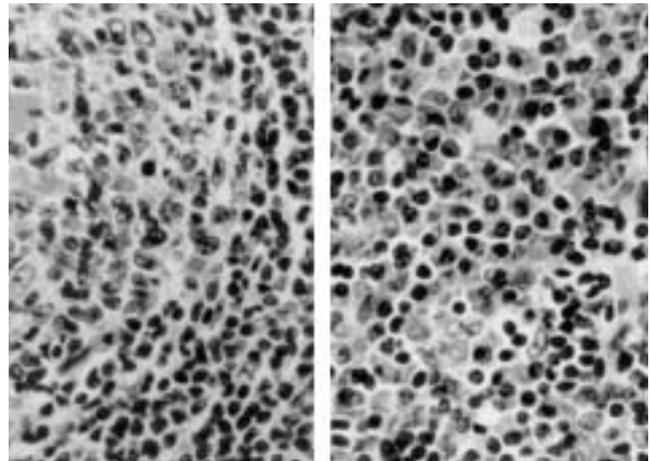
La enfermedad de Castleman fue descrita por primera vez en 1956 por este autor, en un grupo de pacientes con ensanchamiento mediastínico, observándose que se trataba de una hiperplasia de folículos linfoides con o sin formación de centros germinales, con proliferación capilar marcada e hiperplasia endotelial<sup>(2)</sup>. Desde entonces esta entidad ha sido descrita en diferentes ocasiones, recibiendo distintas denominaciones, tales como hamartoma, hiperplasia ganglionar angiofolicular o hiperplasia ganglionar gigante<sup>(2,3)</sup>.

Histológicamente existen 2 variedades: el tipo hialino-vascular, que es el más frecuente (90% de los casos) caracterizado por la presencia de folículos hialinovasculares y proliferación capilar interfolicular, cuyo curso clínico es benigno y el tipo plasmático (en menos del 10% de los casos), caracterizado por hiperplasia de folículos con sábanas de células plasmáticas, menos proliferación vascular y tendencia a ser clínicamente agresivo<sup>(4)</sup>.

En cuanto a la forma de presentación, se distinguen 2 tipos:

- localizada, de curso benigno, que suele corresponder a la variante hialino-vascular. La forma más frecuente de presentación es como hallazgo casual de masa mediastínica, en una Rx tórax.

- multicéntrica o sistémica, que suele corresponder a la variante plasmocelular. Es más frecuente en adultos, su forma de presentación suele ser subaguda. Suele presentar sintomatología sistémica como fiebre, pérdida de peso, astenia y sudores nocturnos (similar a la sintomatología B del Hodgkin). A la ex-



**Figura 2a.** (Izda.) Detalle de un folículo linfoide hiperplásico con amplio centro germinal y un manto linfocitario en torno a él. **2b.** (Dcha.) Zona interfolicular con abundantes células plasmáticas maduras.

ploración, es frecuente encontrar linfadenopatía multicéntrica y hepatoesplenomegalia. y, desde el punto de vista analítico, es frecuente encontrar: anemia, aumento de la velocidad de sedimentación e hipergammaglobulinemia policlonal<sup>(5)</sup>.

En este artículo describimos un caso de enfermedad de Castleman de tipo plasmocelular, cuya forma de presentación fue como anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro oral, hipergammaglobulinemia y aumento de reactantes de fase aguda.

El mecanismo por el que se produce la anemia en esta enfermedad no es claramente conocido. Se cree que puede ser debida al aumento de la IL-6. Esta interleucina se ha observado que está elevada en estos pacientes y se considera uno de los principales factores implicados en el desarrollo de la enfermedad, ya que es capaz de inducir hiperplasia de ganglios linfáticos, proliferación de células endoteliales y proliferación y maduración de linfocitos B hacia célula plasmática productora de inmunoglobulinas<sup>(6)</sup>. Se considera, además, que puede ser la causa de la anemia, por condicionar una eritropoyesis deficiente en hierro, que provoque incapacidad para su captación por parte de los eritroblastos.

De forma menos frecuente, han sido descritos algunos casos<sup>(1,7,8)</sup> en los que la causa de la anemia fue debida a ferropenia por malabsorción, como en nuestra paciente. El mecanismo de la malabsorción no se conoce claramente. Según Bjarnason, el defecto estaría en la transferencia del hierro de las células de la mucosa al intersticio, más que a la falta de captación por parte del borde en cepillo del enterocito<sup>(7)</sup>. En nuestra paciente se objetivó en la biopsia de colon, edema de la mucosa, junto con infiltrado linfoplasmocitario, sin embargo, en la biopsia duodenal no se encontraron datos que pudieran explicar la malabsorción.

La escasa incidencia de esta enfermedad hace que habitualmente no se incluya en el diagnóstico diferencial de la anemia

microcítica, y el diagnóstico con frecuencia se retrase, como ocurrió en nuestra paciente.

En presencia de anemia microcítica y elevación de parámetros de reactantes de fase aguda, y una vez descartadas causas comunes de anemia ferropénica, recomendamos efectuar Rx tórax y ecografía de abdomen, y en caso negativo, gammagrafía con galio, ya que una de las etiologías a descartar es la enfermedad de Castleman. El reconocimiento precoz de esta entidad es importante, ya que existe la posibilidad potencial de degenerar a linfoma o neoplasia vascular<sup>(9)</sup>.

El tratamiento de la forma localizada es quirúrgico, recomendándose radioterapia en caso de ser imposible la extirpación completa<sup>(5)</sup>. En la variante plasmocelular multicéntrica, el tratamiento debe ser sistémico. Los tratamientos empleados han sido corticoides a altas dosis solos o en combinación con alcaloides de la vinca, alquilantes, azatioprina, inmunoglobulinas, anticuerpos anti-IL6, interferón y 2 cloro-deoxiadenosina. De todos el más eficaz es la 2 cloro-deoxiadenosina<sup>(10-13)</sup>, pero su eficacia no supera el 50%.

## Bibliografía

- 1 De Heer-Groen TA, Prakken ABJ, Bax NMA and Van Dijken PJ. Iron therapy resistant microcytic anaemia in a 13-year-old girl with Castleman disease. *Eur J Pediatr* 1996; **155**:1015-1017.
- 2 Castleman B, Iverson L, Menéndez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; **9**:822-830.
- 3 Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985; **16**:202-205.
- 4 Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and others locations. *Cancer* 1972; **29**:670-683.
- 5 Shahidi MD, Myers JL, Kvale PA. Castleman's Disease: subject review. *Mayo Clin Proc* 1995; **70**:969-977.
- 6 Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O. et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991; **78**:2923-2930.
- 7 Bjarnason I, Cotes PM, Knowles S. et al. Giant Lymph Node Hyperplasia (Castleman's Disease) of the Mesentery. Observations on the associated anemia. *Gastroenterology* 1984; **87**:216-223.
- 8 Lee SL, Rosner F, Rivero I et al. Refractory anemia with abnormal iron metabolism. Its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph nodes. *N Engl J Med* 1965; **272**:761-766.
- 9 Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease: report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**:603-614.
- 10 Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Seminars in Oncology* 1993; **20**:636-647.
- 11 Beck JT, Hsu S, Wijdenes J. et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; **330**:602-605.
- 12 Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G. et al. Is interferon- $\alpha$  an active agent in Castleman's disease?. *Annals of Oncology* 1992; **3**:85-86.
- 13 Bordeleau L, Bredeson C, Markman S. 2-Chloro-deoxyadenosine the-