

Doença de Castleman – a propósito de um caso clínico

Castleman disease – clinical case report

Catarina Mendonça*, Elena Rios*, Carlos Reis**, Alfredo Santos***, Pastor Santos Silva§

Resumo

A doença de Castleman (DC) é uma doença linfoproliferativa atípica que afecta os linfócitos B, distinguindo-se três variantes e sendo diferente a sua abordagem e prognóstico, consoante se trate da forma localizada ou multicêntrica.

Os autores apresentam um caso clínico de DC multicêntrica e variante plasmocitária, em doente sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (VIH). A propósito do caso, fazem uma revisão da bibliografia existente.

Palavras chave: doença de Castleman, doença linfoproliferativa atípica, corticoterapia.

Abstract

Castleman's disease (CD) is an atypical lymphoproliferative disease that affects B cells and in which we can distinguish 3 variants. Its approach is different according to the presenting form: solitary or multicentric.

The authors present a clinical case of multicentric CD, plasma cell variant, in a patient not infected by human immunodeficiency virus. Based on the case, the authors make a revision of the literature concerning this disease.

Key words: Castleman's disease, atypical lymphoproliferative disease, corticotherapy.

Introdução

A doença de Castleman (DC), também denominada hiperplasia angiofolicular dos nódulos linfáticos, hiperplasia gigante dos nódulos linfáticos ou hamartoma dos nódulos linfáticos, é uma doença linfoproliferativa atípica que afecta os linfócitos B.

Foi descrita pela primeira vez, em 1956, pelo patologista Benjamin Castleman¹ numa série de doentes com adenopatias mediastínicas solitárias, e só em 1978 foi reconhecida a forma multicêntrica da doença.² A DC é rara e a sua incidência exacta é desconhecida, sendo mais frequente a forma localizada.

O *Quadro I* traduz as diferenças entre as formas localizada e multicêntrica da doença. Existem três variantes histológicas (*Quadro II*): vascular hialina, plasmocitária e mista.

Cerca de 90% das formas localizadas da doença correspondem à variante vascular hialina, pertencendo os restantes 10% à variante plasmocitária. Na doença multicêntrica a frequência relativa das variantes não é bem conhecida, sendo que a variante mista comporta-se mais como a variante com predomínio de plasmócitos.

Quanto à etiologia da doença, algumas das hipóteses colocadas³ são a auto-imunidade, alteração da regulação das citocinas e/ou infecção, nomeadamente pelo vírus herpes 8 (HHV-8) que, sobretudo nos doentes infectados pelo VIH, parece estar relacionado com a doença multicêntrica.⁴ Entre as citocinas implicadas, a IL-6 parece justificar a maioria dos sintomas⁵ da forma multicêntrica, seja esta de origem humana ou um homólogo de produção viral (vIL-6).⁴

A DC multicêntrica em doentes infectados com o VIH é similar aos doentes não infectados, excepto pela maior prevalência de sintomas pulmonares e maior associação ao sarcoma de Kaposi.⁶ Nestes doentes é mais frequente a variante com predomínio de plasmócitos, sendo o prognóstico menos favorável do que nos doentes não infectados.

Na maioria dos casos de DC, a proliferação linfocítica é policlonal, podendo o desenvolvimento de monoclonalidade representar transformação para linfoma maligno.

*Internas do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Graduado de Medicina Interna

***Chefe de Serviço de Medicina

§Director de Serviço

Serviço de Medicina I do Hospital Distrital de Faro

Recebido para publicação a 24.10.05

Aceite para publicação a 02.09.08

QUADRO I

Caracterização da doença de acordo com a clínica e aspectos radiológicos

Forma localizada	Forma multicêntrica
Adenopatia isolada	Múltiplas adenopatias
Ausência de sintomas em 51% dos doentes	Queixas sistémicas
Sem predominância de sexo	Predomínio no sexo masculino
Idade média 35 anos	Idade média 60 anos
Bom prognóstico	Sobrevida mediana de 29 meses

Caso Clínico

Homem de 72 anos, caucasiano, agricultor, internado por quadro, com uma semana de evolução, de adenopatias cervicais, axilares e inguinais bilaterais, astenia, anorexia e perda ponderal menor que 10%. Descrevia, ainda, obstipação nos 15 dias prévios ao internamento.

Negou febre, suores ou queixas de outros órgãos ou sistemas. Tratava-se de doente previamente saudável. Sem antecedentes pessoais ou familiares significativos.

O exame objectivo revelou palidez cutânea e escleróticas ictericas, bem como múltiplas adenopatias bilaterais das cadeias cervicais (a maior com 1 cm de diâmetro), axilares (a maior com 2 cm de diâmetro) e inguinais (as maiores com 3 cm de diâmetro). Tratava-se de adenopatias

móveis, de consistência duro-elástica, indolores e não aderentes aos planos profundos. Sem outras alterações, à excepção de bordo hepático palpável 3 cm abaixo do bordo costal direito.

Dos exames complementares iniciais de diagnóstico destaca-se (*Quadro III*): hemoglobina 13.4 g/dL, leucócitos 9900/mm³ com fórmula mantida, plaquetas 230000/mm³; tempos de coagulação, função renal e ionograma normais; TGO 93 UI/L, TGP 38 UI/L, FA 689 UI/L, γ -GT 238 UI/L, LDH 480 UI/L, bilirrubina total 3.24 mg/dL, bilirrubina directa 1.9 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.34 mg/dL, PCR 50 μ g/mL e VS 80 mm/h. O proteiograma electroforético revelou proteínas totais 5.3 g/dL e hipoalbuminemia 2.8 g/dL, sendo as restantes fracções normais. A β_2 -microglobulina estava ligeiramente aumentada (5.5 mg/L) e a função tiroideia era normal.

No esfregaço de sangue periférico existiam 6% de eritroblastos e na série branca 1% blastos, 4% metamielócitos e 8% bastonetes. A urina II mostrou bilirrubinúria moderada, indícios de sangue e proteinúria de 100 g/dL.

As serologias para VIH 1 e 2, toxoplasmose, brucelose, sífilis, CMV, HSV 1 e 2 e hepatite A, B e C foram negativas. A serologia para EBV revelou infecção passada. Foram também negativas as reacções de Widal e Weil-Felix, a pesquisa de anticorpos antinucleares e a intradermorreacção de Mantoux.

Sem alterações relevantes na radiografia torácica, a ecografia abdominal mostrou adenopatias celiacas e hepatomegalia com estrutura heterogénea. Para além de confirmar estes dados (*Fig.1*), na tomografia computadorizada (TC) toracoabdominal havia múltiplas adenopatias nas cadeias mediastínicas e regiões axilares.

Ao 5º dia de internamento (*Quadro III*) o doente apresentou febre (38.8º), tosse seca e agravamento da icterícia. Analiticamente verificou-se descida dos valores de

QUADRO II

Classificação de acordo com histologia

Variante vascular hialina	Centros germinativos atróficos Zona do manto expandida com pequenos linfócitos Proliferação de células dendríticas foliculares em camadas concêntricas Tecido linfóide interfolicular hipervascular e penetração dos folículos por capilares radiais, rodeados por colagénico ou material hialino
Variante plasmocitária	Centros germinativos hiperplásicos Acumulação de plasmócitos nas zona interfolicular Não há proliferação capilar Pode haver hialinização de alguns folículos
Variante mista	Partilha características das outras variantes

QUADRO III

Valores dos exames laboratoriais auxiliares de diagnóstico.

	1º dia	5º dia	16º dia
Hemoglobina	13.4 g/dL (12-15)	4.7 g/dL	8.9 g/dL
Leucócitos	9900/mm ³ (4-10.5)	28500/mm ³	4500/mm ³
Teste de Coombs	–	positivo	–
TGO	93 UI/L (< 36)	115 UI/L	20 UI/L
TGP	38 UI/L (< 41)	94 UI/L	35 UI/L
FA	689 UI/L (98-279)	505 UI/L	277 UI/L
γ-GT	238 UI/L (7-38)	234 UI/L	100 UI/L
LDH	480 UI/L (230-460)	1058 UI/L	220 UI/L
Bilir. Total	3.24 mg/dL (< 1)	5.16 mg/dL	0.96 mg/dL
Bilir. Directa	1.9 mg/dL (< 0.3)	3.15 mg/dL	0.7 mg/dL
Bilir. Indirecta	1.34 mg/dL (0.1-1)	2.01 mg/dL	0.26 mg/dL
PCR	50 µg/mL (<5)	76 µg/mL	1.7 µg/mL

hemoglobina para 4.7 g/dL, leucocitose 28500/mm³, aumento do índice reticulocitário, teste de Coombs positivo e elevação da LDH e bilirrubinas (bilirrubina total 5.16 mg/dL, bilirrubina directa 3.15 mg/dL e bilirrubina indirecta 2.01 mg/dL). O quadro sugestivo de anemia hemolítica e as hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae*



Múltiplas adenopatias nas cadeias celiacas (as maiores com 26 mm de diâmetro), nomeadamente na mesentérica, e discreta hepatomegalia.

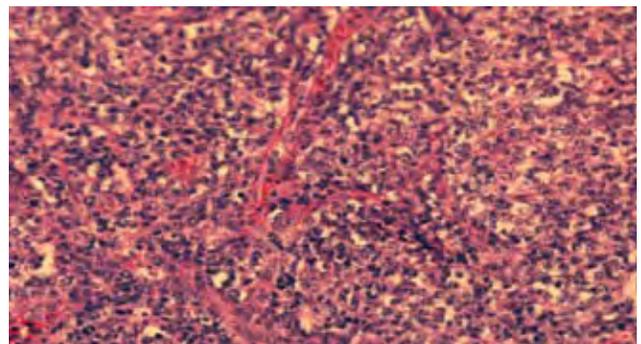
FIG. 1

(cuja sensibilidade testada apenas para a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina e gentamicina, revelou resistência à primeira e sensibilidade para as restantes) levaram, respectivamente, à terapêutica com prednisolona 60 mg/dia (1mg/Kg/dia) e amoxicilina/ácido clavulânico. Verificou-se melhoria clínica e analítica logo no 2º dia de terapêutica e, cerca de uma semana depois, as adenopatias anteriormente palpáveis desapareceram na sua maioria.

Finalmente, a biopsia do gânglio axilar (Fig. 2) realizada inicialmente e o seu estudo imuno-histoquímico (com CD20, CD3, bcl2, CD10 e CD 21) foram sugestivos de doença de Castleman, variante plasmocitária. O mielograma foi inconclusivo e a biopsia osteo-medular revelou hipoplasia medular acentuada com dois agregados

linfóides de significado biológico indeterminado. A pesquisa do anticorpo antivírus herpes humano 8 IgG foi negativa.

Após corticoterapia e estabilização da situação clínica durante dois meses e meio, verifica-se o reaparecimento das adenopatias na ausência de clínica ou alterações laboratoriais sugestivas de causa infecciosa para as mesmas. Este facto levou a novo tratamento com corticóides durante 10 dias, sem melhoria, pelo que se iniciou quimioterapia com regime COP (dexametasona, vimblas-



Gânglio linfático com folículos linfóides hiperplásicos, zona interfolicular expandida com vasos e plasmócitos abundantes.

FIG. 2

tina e ciclofosfamida). Depois do primeiro ciclo de quimioterapia foi reinternado por septicemia a *E. coli*, vindo a falecer 2 semanas mais tarde, no contexto de diátese hemorrágica.

Discussão

Tal como no caso descrito, na forma multicêntrica da DC existem múltiplas adenopatias e eventual hepatoesplenomegalia.⁴ Os sintomas mais frequentes são febre, fadiga, suores nocturnos, perda de peso, anorexia, náuseas ou vômitos. Pode existir derrame pleural ou quadro compatível com neuropatia periférica, alterações cutâneas como seja o pênfigo paraneoplásico,^{7,8} ou associação à síndrome POEMS⁹ (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamapatia monoclonal, pele).

Laboratorialmente, pode verificar-se VS elevada, anemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, elevação da LDH e das restantes provas hepáticas, hipersiderémia e hipertransferrinemia. Para além da anemia, relacionada com doença crónica ou hemólise, podem ocorrer outras citopenias¹⁰. Menos frequente é a proteinúria secundária a lesão glomerular e insuficiência renal. De acordo com o que foi exposto, realizou-se serologia para o VIH, a qual deve ser pedida de forma sistemática, e pesquisa de HHV-8 no sangue periférico por *polimerase chain reaction*.

Pelo contrário, a forma localizada apresenta-se como uma massa solitária, de tamanho variável e crescimento lento na maioria, cuja localização mais frequente, mediastínica, abdominal ou periférica, varia de acordo com as séries estudadas. O tamanho e localização das adenopatias definem a clínica, podendo ocorrer tosse crónica, dispneia, infecções recorrentes, ou dor devido à compressão. São pouco frequentes queixas de carácter sistémico ou alterações analíticas comuns na forma multicêntrica.

A radiografia torácica, TC ou ressonância magnética nuclear, podem ser úteis na localização da doença, e no caso da TC, possibilitar a biopsia guiada. A tomografia por emissão de positrões serve sobretudo para o estadiamento, sinalização do local de biopsia, identificação das recorrências ou distinção entre formações benignas e malignas.

O diagnóstico definitivo é obtido com biopsia e histologia do nódulo linfático. A imuno-histoquímica e a citometria de fluxo ajudam no diagnóstico diferencial com outras doenças linfoproliferativas. Assim, a biópsia, histologia e imuno-histoquímica

de gânglio, foram decisivas para o diagnóstico, uma vez que o quadro descrito obriga ao diagnóstico diferencial com identidades tão diversas como sejam as linfadenopatias de origem infecciosa, neoplasias, sarcoidose ou amiloidose, entre outras de causa desconhecida ou outras ainda, menos prováveis pela história apresentada.

Apesar do conhecimento relativamente limitado sobre o tratamento da DC multicêntrica em qualquer das variantes, é aceite que a terapêutica deve ser multimodal, em oposição à cirurgia na forma localizada.^{7,8,10} Na forma localizada é desnecessário o follow-up, pois só raramente, mesmo com recesão completa, a doença evolui para tumor de células dendríticas foliculares, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin ou amiloidose. Não há descrição de casos em que tenha ocorrido transformação de uma forma localizada em multicêntrica.

Na doença multicêntrica, a redução do tecido envolvido através de cirurgia ou radioterapia pode ser importante na diminuição de sinais e sintomas. Atendendo à idade do doente e ao facto da corticoterapia prolongada em altas doses (prednisolona 1-2 mg/Kg/dia durante meses) poder resultar em remissão duradoura, optou-se por esta terapêutica, tendo em vista a redução progressiva da dose durante semanas a meses, de acordo com a evolução do doente. Mesmo os doentes que recidivam após meses ou anos de remissão podem ser novamente tratados com corticóides, razão pela qual, após reaparecimento de adenopatias, o doente foi novamente medicado com corticóides (60 mg/dia). Após 10 dias de terapêutica e perante o agravamento da situação clínica, inicia quimioterapia com COP. Tal como no caso descrito, a quimioterapia pode ser uma opção nos doentes com doença progressiva e má resposta aos corticóides, pesando contra o maior risco de infecções graves. Na revisão da literatura efectuada há registos de respostas parciais e, mais raramente, remissão completa, com quimioterapia de um só agente ou combinada, não estando provada a superioridade de um regime específico. Neste contexto, utilizou-se o COP, do qual consta a ciclofosfamida que é o agente alquilante mais usado nos protocolos ensaiados, em detrimento do CHOP que a literatura refere poder ser mais eficaz, uma vez que o estado geral do doente não aconselhava o uso de um protocolo mais agressivo. Por outro lado, o quadro de hipotonia e hiporreflexia, bem como a obstipação grave apresentados pelo doente, levou à

substituição da vincristina pela vimblastina, devido ao maior potencial de neurotoxicidade da primeira.

Outras terapêuticas descritas são os anticorpos monoclonais (Rituximab), interferon alfa, ácido retinóico, anticorpos anti IL-6, anticorpos anti-receptor de IL-6,¹¹ ou em caso de associação com a infecção por HHV-8, a utilização de antivirais, nomeadamente ganciclovir. Há ainda casos em que foi efectuado transplante de medula óssea.¹²

As principais causas de morte na forma multicêntrica são as infecções, progressão para linfoma não Hodgkin ou sarcoma de Kaposi.

Conclusão

A DC e as outras identidades com as quais deve ser feito o diagnóstico diferencial, constituem “doenças linfoproliferativas atípicas”. Estas representam os doentes com quadros clínicos pouco usuais, cujas biopsias suscitam dúvidas e tornam difícil a abordagem do doente. Devido à sua histologia típica e recorrendo à imuno-histoquímica, a DC, ao contrário das outras doenças, dispensa na maioria das vezes meios de diagnóstico mais sofisticados. No entanto, os achados histológicos não são patognomónicos, podendo ser observados em doenças auto-imunes, como sejam a artrite reumatóide e síndrome de Sjögren, deficiências imunes congénitas ou a VIH, sarcoma de Kaposi, linfoma, síndrome POEMS, vacinação, alterações cutâneas ou glomerulonefrite membranosa.

Especula-se que as diferenças entre as formas localizada e multicêntrica traduzam a existência de identidades diferentes, tendo em comum apenas a histologia. ■

Agradecimento

Os autores agradecem a colaboração do Dr. Jesus Cadiñá, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Distrital de Faro.

Bibliografia

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 1956; 9:822-830.
2. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 6: 86-90.
3. Cacoub P, Raphael M, Bolcert F, Wechsier B, Blétry O, Chomette G, Godeau P. Qui se cache derrière la maladie de Castleman multicentrique? A propos de 11 observations. *Rév Med Interne* 1991; 12: 775.
4. Leger-Ravet MD, Penchmantz M, Devergne O et al. Interleukin 6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1992; 78: 2923-2930.
5. Du MQ, Liu H, Diss TC. Kaposi sarcoma-associated herpes virus infects monotypic but polyclonal naïve B cells in Castleman's disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001; 97: 2130-2136.
6. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J. Multicentric Castleman disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996 Jan; 10 (1): 61-67.
7. Sarrot-Reynaud F, Cacoub P et le Group Français d'Etude de La Maladie de Castleman. Maladie de Castleman: étude préliminaire d'une cohort nationale de 67 cas. *Rev Med Interne* 1998; 19: 4135.
8. Herrade J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Int Med* 1998; 128: 657-662.
9. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Path* 1998; 5: 346-364.
10. Bowne B, Lewis J. The management of Unicentric and Multicentric Castleman's Disease. A Report of 16 Cases and Review of the Literature. *American Cancer Society. Cancer* 1999; 85: 706-717.
11. 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: 602-605.
12. Herrada J, Cabanillas F. Multicentric Castleman's disease. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 180-183.