

# Doença de Castleman: relato de caso

## Castleman's disease: case report

Julianne Seffair Caprio<sup>1</sup>, Rodrigo de Souza Leitão<sup>2</sup>, Maria de Nazaré dos Santos Simão<sup>3</sup>

Recebido da Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

### RESUMO

A doença de Castleman é um distúrbio linfoproliferativo raro. Há três tipos histológicos: hialino-vascular (mais comum), variante de células plasmáticas e forma mista. A forma hialino-vascular é caracterizada tipicamente por apresentar uma evolução clínica benigna e localizada, sem sintomas constitucionais. É geralmente tratada com cirurgia e/ou radioterapia. A doença multicêntrica apresenta sintomas sistêmicos. Ainda não há um consenso sobre qual a melhor abordagem terapêutica. Reportamos o caso da doença em um homem de 47 anos com diagnóstico de doença de Castleman variante hialino-vascular e anemia hemolítica autoimune associada, com presença de CD-20, CD-10, CD3 e Ki67 positivos. Foi tratado com protocolo quimioterápico esquema CHOP e corticoterapia com prednisona, evoluindo com melhora do quadro.

**Descritores:** Hiperplasia do linfonodo gigante; Diagnóstico diferencial; Transtornos linfoproliferativos; Imuno-histoquímica; Relatos de casos

### ABSTRACT

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disorder. There are three histological types: hyaline-vascular (most common), plasma cell variant, and mixed form. The hyaline-vascular form is typically characterized by a benign and localized clinical course without constitutional symptoms. It is usually treated with surgery and/or radiotherapy. The multicentric disease has systemic symptoms. There is still no consensus on the best therapy approach. We report a case of the disease in a 47-year-old man diagnosed with hyaline-vascular variant of Castleman's

disease, and associated Autoimmune Hemolytic Anemia, with the presence of CD20-positive, CD10-positive, CD3-positive and Ki67-positive cells. He was treated with chemotherapy protocol of CHOP regimen and corticotherapy with Prednisone, and evolved with improvement.

**Keywords:** Giant lymph node hyperplasia; Diagnosis, differential; Lymphoproliferative disorders; Immunohistochemistry; Case reports

### INTRODUÇÃO

A doença de Castleman (DC), também conhecida como hiperplasia angiofolicular linfoide ou hiperplasia gigante dos linfonodos,<sup>(1)</sup> é uma desordem linfoproliferativa não neoplásica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação maciça do tecido linfoide.<sup>(2)</sup>

De acordo com o tipo histológico, podemos classificar a DC em três variantes: hialino-vascular unicêntrica (VHU), que corresponde a 72%; células plasmáticas unicêntricas (CPU), 18%; e células plasmáticas multicêntricas (CPM); 10%. As manifestações clínicas variam de acordo com o tipo histológico predominante. A forma VHU normalmente é assintomática, sendo descoberta na maioria das vezes em exames de rotina; geralmente ocorre em pessoas jovens, saudáveis, com 70% dos casos ocorrendo antes dos 30 anos, não havendo predominância de sexo. Nas formas CPU e CPM, a maioria dos pacientes apresenta sintomas constitucionais, como febre, perda de peso, velocidade de hemossedimentação (VSH) elevada e anemia, sendo que, na variante CPM, parece existir certa preferência pelo sexo masculino. Os sintomas são bem mais exuberantes e ocorre acometimento ganglionar múltiplo.<sup>(3)</sup> O objetivo deste relato é descrever um paciente com DC associada à anemia hemolítica autoimune (AHA), e discutir aspectos clínicos e terapêuticos.

### RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, pardo, 47 anos, natural de Benjamin Constant (AM), foi admitido na Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas para investigação diagnóstica de quadro clínico que iniciou há 1 ano e 9 meses, de dor em membros inferiores, dor abdominal em flanco direito de forte intensidade (7/10) que irradiava para o dorso e melhorava ao uso de analgésicos, náuseas, perda ponderal de 10kg em 3 meses, picos hipertensivos e febris intermitentes, e aparecimento de adenomegalias em região cervical superficial lateral à direita e supraclavicular direita.

1. Fundação Hospital Adriano Jorge, Manaus, AM, Brasil.

2. Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

Data de submissão: 30/12/15 – Data de aceite: 15/08/16

Conflito de interesses: não há.

Fonte de financiamento: dos autores.

#### Endereço para correspondência:

Julianne Seffair Caprio

Fundação Hospital Adriano Jorge

Avenida Carvalho Leal, 1.778

CEP: 69065-001 – Manaus, AM, Brasil

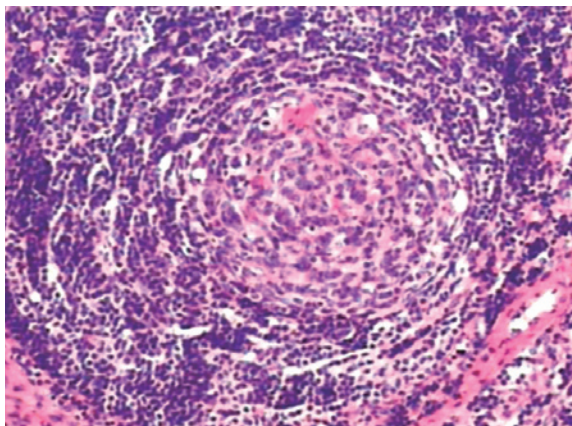
Tel.: (92) 98113-6476 – E-mail: julianne-caprio@hotmail.com

Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, hipocorado (++++/4+), icterico (++/4+), acianótico. Apresentava peso corporal de 60kg e altura de 1,60m, Pressão arterial de 162x93mmHg, frequência cardíaca de 106bpm e temperatura axilar de 36,6°C; presença de linfonodos em região cervical superficial lateral à direita e supraclavicular direita, medindo aproximadamente 2cm, de contornos regulares, consistência fibroelástica, móveis, indolores a palpação. Presença de hérnia inguinal à direita. À semiologia do abdome, apresentou fígado palpável a 3cm do rebordo costal e esplenomegalia a 4cm da flexura esplênica. Extremidades: panturrilhas livres, pulsos cheios, sem edemas.

A investigação laboratorial revelou função renal e hepática sem alterações. Ao hemograma: hemoglobina de 6,5g/dL, hematócrito 20,2%, leucócitos 17.790mm<sup>3</sup>, segmentados 64,9%, 25,3% de linfócitos, 5,8% de monócitos, 2,1% de eosinófilos, 0,5% de basófilos, plaquetas de 710.000mm<sup>3</sup> a velocidade de hemossedimentação de 28mm, albumina 3,52g/dL, reticulócitos 18,9%, glicose 122mg/dL. Sorologias hepatite B e C, HIV, mononucleose, VRDL, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr foram negativas.

Radiografia e tomografia computadorizada de tórax foram realizadas para investigação de massas em mediastino. Os exames não evidenciaram acometimento mediastinal pela doença.

Tomografia de abdome superior evidenciou fígado e baço com dimensões aumentadas, porém com densidades homogê-



**Figura 1.** Finas camadas de linfócitos na periferia de centro germinativo (aspecto de “casca de cebola”).

neas. Pequenos cálculos calcínicos não obstrutivos bilaterais, menores que 3mm, nos grupos calcínicos inferior média à direita e inferior à esquerda. Não se observaram linfonodomegalias retroperitoneais ou pélvicas. Como achado adicional, verificou-se pequeno derrame pleural bilateral.

Foi realizada biópsia linfonodal cervical direita, e o exame histopatológico evidenciou arquitetura geral preservada, com atrofia dos centros germinativos e proeminência da zona do manto, que se apresenta disposta concentricamente ao redor dos centros germinativos (tipo casca de cebola) (Figura 1). Há áreas de fibrose e presença de plasmócitos. O estudo imuno-histoquímico confirmou a presença e a distribuição normal de linfócitos B e T no linfonodo (Quadro 1). Os achados levantam a hipótese de DC, variante hialino-vascular.

Foi instituído tratamento com esquema quimioterápico CHOP, com dosagens definidas pela superfície corpórea do paciente: ciclofosfamida 1.240mg, doxorubicina 83mg e vincristina 2mg, administradas por via endovenosa em dose única. Prednisona 160mg/dia por 5 dias e depois reduzida para 120mg/dia, com programação de realização de seis ciclos do esquema CHOP. Paciente evoluiu com reduções persistentes da hemoglobina e hematócrito durante a internação. Recebeu quatro bolsas de concentrados de hemácias lavadas.

## DISCUSSÃO

Na forma localizada ou unicêntrica, cerca de 90% dos casos são do tipo hialino-vascular, caracterizado pela presença de folículos linfoides com centros germinativos proeminentes contendo proliferação vascular e vasos hialinizados, tal como foi observado neste paciente. Quando a DC se apresenta de forma sistêmica ou multicêntrica, a análise histológica revela, na maioria dos casos, a variante plasmocitária, contendo proliferação difusa de plasmócitos em tecidos interfoliculares, sem a presença de alterações hialino-vasculares. Quando essas alterações são encontradas de forma concomitante à proliferação de plasmócitos, a DC passa a ser classificada como de forma mista ou intermediária.<sup>(4)</sup>

As manifestações clínicas da DC variam desde formas assintomáticas ou com discreta linfadenopatia localizada, até formas recorrentes de linfadenopatia generalizada, com sintomas sistêmicos severos.<sup>(5)</sup> Na forma unicêntrica, ocorre linfadenomegalia, localizada geralmente no mediastino ou abdômen, mas também pode se apresentar como um nódulo pulmonar ou em

**Quadro 1.** Confirmação pela imuno-histoquímica da presença e da distribuição normal de linfócitos B e T no linfonodo, bem como da negatividade dos centros germinativos para BCL2

Anticorpos	Clone	Resultados
CD10 - antígeno comum de leucemia linfóide aguda (CALLA)	56C6	Positivo em células centrofoliculares
CD20 - antígeno de linfócitos B	L26	Positivo em linfócitos B
CD3 - receptor de linfócitos T (cadeia epsilon)	Polyclonal	Positivo em linfócitos T
CD30 - antígeno Ki-1	CON6D/C2	Negativo
Proteína antiapoptótica bcl-2	124	Negativo em centros germinativos
Ki- 67 (antígeno de proliferação celular)	MIB1	Positivo em centros germinativos

locais como pelve, axila e pescoço.<sup>(1,6)</sup> Os sintomas podem ser decorrentes do efeito compressivo da lesão, ou a DC pode ser um achado incidental em exames de imagem de pacientes assintomáticos.<sup>(7)</sup> Neste paciente, a DC se manifestou como forma variante-vascular associada a sintomas sistêmicos e à AHAI.

A AHAI é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial.<sup>(8)</sup> A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHAI a quente, os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37°C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Na AHAI a frio, os autoanticorpos “frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4 e 18°C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea e, ao sistema complemento ser ativado, ocorre a hemólise.<sup>(9)</sup> Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem.<sup>(10)</sup> A AHAI também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHAI idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHAI secundária. No caso em questão, o paciente apresenta AHAI secundária.

Do ponto de vista radiológico e clínico, a DC é indistinguível do linfoma. Tem aspecto radiológico e cirúrgico semelhante a outras doenças, incluindo várias neoplasias, hiperplasia linfonodal reativa, infecção pelo HIV, doenças autoimunes (como artrite reumatoide e síndrome de Sjögren), doenças inflamatórias (como tuberculose e sarcoidose).<sup>(11,12)</sup> O diagnóstico definitivo é dado por biópsia. Alguns timomas e linfomas têm aspecto semelhante à DC no anatomopatológico, sendo necessário estudo imuno-histoquímico para a confirmação do diagnóstico nestes casos.<sup>(13)</sup>

Com relação à DC unicêntrica, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, e pacientes com contraindicação à cirurgia podem optar por radioterapia.<sup>(14)</sup> Vasef et al.,<sup>(14)</sup> no entanto, observaram o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin no seguimento de um paciente operado para retirada de massa diagnosticada como DC localizada. Na DC multicêntrica, não há tratamento específico definido e pode-se optar por utilizar corticoides; em caso de falha terapêutica, iniciar quimioterapia com vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina.

No caso em questão, foi feito tratamento com prednisona associado aos seguintes quimioterápicos: ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina. Apesar de a escolha de tratamento, neste caso relatado, ter sido cirúrgica, por ser da variante VHU, ou radioterápica, optou-se por iniciar esquema quimioterápico protocolo CHOP, pois o paciente tinha sinais e sintomas exuberantes, apresentava anemia com necessidades transfusionais regulares, perda ponderal e picos febris intermitentes, com estado geral comprometido, devido a todas essas intercorrências. Por-

tanto, o corpo clínico decidiu iniciar o esquema quimioterápico. Atualmente, o paciente está em acompanhamento no Ambulatório da Fundação Hospitalar de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas e evolui com melhora do quadro.

## CONCLUSÃO

Embora rara, a doença de Castleman deve ser sempre incluída em nossos diagnósticos diferenciais de linfonodomegalias, na prática médica diária. Vale ressaltar que o diagnóstico clínico e anatomopatológico são muitas vezes difíceis e inconclusivos com relação a doença de Castleman, sendo necessária a realização de imuno-histoquímica. O paciente apresentava diagnóstico de doença de Castleman com anemia hemolítica secundária concomitante e com necessidade de corticoterapia prolongada, merecendo um manuseio diferencial e, portanto, tratamento agressivo com esquema quimioterápico.

## REFERÊNCIAS

1. Yeh CM, Chou CM, Wong LC. Castleman's disease mimicking intrapulmonary malignancy. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):e6-7.
2. McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NE, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology*. 1998;209(1):221-8.
3. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*. 2005;129(1):3-17.
4. Yamashita T, Mattos AC, Ferreira MC. Doença de Castleman: hiperplasia com aspectos de neoplasia. *Rev Cienc Med (Campinas)*. 2006;15(2):173-7.
5. Pinheiro VG, Fernandes GH, Cezar LC, Alves N de A, de Menezes DB. Castleman's disease accompanied by pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):626-30.
6. Krawczun GA, Garcia C de M, Ito K, Ferreira Filho OF, Thomson JC. Castleman's disease or angiofollicular hyperplasia as a solitary pulmonary nodule: case report. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):226-8.
7. Mendonça C, Rios E, Reis C, Santos A, Silva PS. Doença de Castleman - a propósito de um caso clínico. *Rev Soc Port Med Interna*. 2008;15(4):249-53.
8. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1992;29(1):3-12.
9. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007;138(4):422-9.
10. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 76;13(4):251-65.
11. Muhsein KA, Liew NC, Shaker AR, Shahrin IA. Localized Castleman's disease presenting as a vascular right iliac fossa mass. *Asian J Surg*. 2004;27(1):54-7.
12. Erkan N, Yildirim M, Selek E, Sayhan S. Peripancreatic Castleman disease. *JOP*. 2004;5(6):491-4.
13. Gidvani VK, Tyree MM, Bhowmick SK. Castleman's disease: atypical manifestation in an 11-year-old girl. *South Med J*. 2001;94(2):250-3.
14. Vasef M, Katzin WE, Mendelsohn G, Reidman M. Report of a case of localized Castleman's disease with progression to malignant lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1992;98(6):933-6.