

Doença de Castleman: relato de caso

Castleman's disease: case report

Julianne Seffair Caprio¹, Rodrigo de Souza Leitão², Maria de Nazaré dos Santos Simão³

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,⁽¹⁾ é uma desordem linfoproliferativa não neoplásica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação maciça do tecido linfoide.⁽²⁾

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.⁽³⁾ 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+), icteríco (++/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 17.790mm³, segmentados 64,9%, 25,3% de linfócitos, 5,8% de monócitos, 2,1% de eosinófilos, 0,5% de basófilos, plaquetas de 710.000mm³ 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-

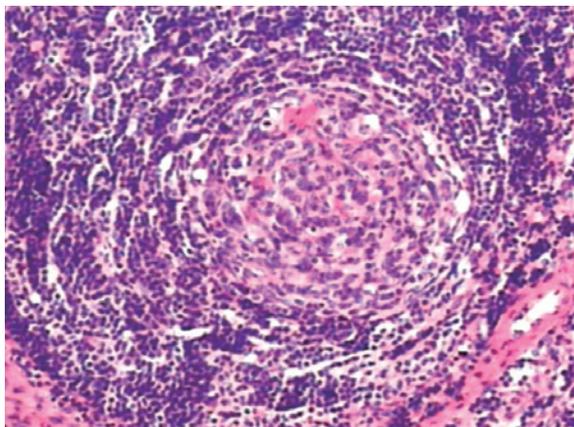


Figura 1. Finas camadas de linfócitos na periferia de centro germinativo (aspecto de “casca de cebola”).

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.⁽⁴⁾

As manifestações clínicas da DC variam desde formas assintomáticas ou com discreta linfadenopatia localizada, até formas recorrentes de linfadenopatia generalizada, com sintomas sistêmicos severos.⁽⁵⁾ 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 linfoide 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.^(1,6) 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.⁽⁷⁾ 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.⁽⁸⁾ 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.⁽⁹⁾ Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem.⁽¹⁰⁾ 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).^(11,12) 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.⁽¹³⁾

Com relação à DC unicêntrica, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, e pacientes com contraindicação à cirurgia podem optar por radioterapia.⁽¹⁴⁾ Vasef et al.,⁽¹⁴⁾ 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.