



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Doença de Castleman multicêntrica não associada aos vírus HHV-8 e HIV

Denise de Fatima Forteski<sup>a</sup>, Fernanda Calil Machado Netto<sup>a</sup>,  
Andrea Barranjar Vannucci Lomonte<sup>a</sup>, Bruno César Cavalcanti dos Anjos<sup>a</sup>,  
Maria Claudia Nogueira Zerbini<sup>b</sup>, Cristiano Augusto de Freitas Zerbini<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 29 de maio de 2012

Aceito em 18 de maio de 2013

Palavras-chave:

Doença de Castleman

Linfócitos B

Anemia

Interleucina-6

Inflamação

Autoimune

## RESUMO

A doença de Castleman (DC) é uma desordem linfoproliferativa policlonal, também conhecida como hiperplasia nodular gigante ou hiperplasia angiofolicular linfoide. Esta é uma doença rara que está frequentemente associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao herpes vírus 8 (HHV-8). Os achados histopatológicos encontrados na DC sugerem uma intensa resposta aos estímulos antigênicos observada em várias doenças associadas com ativação imune, como a artrite reumatoide. Um fator importante implicado na patogênese da DC é a produção autônoma da interleucina-6 (IL-6). Nessa doença, as manifestações clínicas estão relacionadas aos níveis de IL-6, e a remoção cirúrgica dos linfonodos acometidos ou a utilização de anticorpos anti-IL-6 fazem regredir os sintomas. Descrevemos um caso da DC multicêntrica em uma mulher jovem, não associada à infecção pelo vírus HHV-8 ou à imunossupressão. Uma breve revisão da literatura se segue à descrição do caso clínico.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

## Multicentric Castleman disease not associated with HHV-8 and HIV viruses

## ABSTRACT

Castleman's disease (CD) is a polyclonal lymphoproliferative disorder also known as giant nodular hyperplasia or angiofollicular lymph node hyperplasia. It is a rare disease often associated to human immunodeficiency virus (HIV) and human herpes virus 8 (HHV-8). Histopathological findings in Castleman's disease suggest an exaggerated response to antigenic stimuli seen in other diseases associated with immune activation, such as rheumatoid arthritis. An important aspect of its pathogenesis is the autonomous production of interleukin-6 (IL-6). In this disease, the clinical manifestations are associated to IL-6 serum levels, and surgical removal of the compromised lymph nodes or use of anti-IL-6 antibodies can slow down the symptoms. We describe a multicentric Castleman's disease in a young

Keywords:

Castleman's disease

B lymphocytes

Anaemia

Interleukyn-6

Inflammation

Autoimmune

\* Autor para correspondência.

E-mail: criszerb@uol.com.br (C.A.F. Zerbini).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.05.004>

woman not associated to HHV-8 virus infection or immunosuppression. A short review of the literature follows the description of this clinical case.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

## Introdução

A hiperplasia angiofolicular linfoide ou doença de Castleman (DC) foi descrita em 1956 por Benjamin Castleman, que identificou uma série de pacientes com linfonodos mediastinais solitários e hiperplásicos contendo folículos com proliferação vascular interfolicular.<sup>1</sup> Após a descoberta do herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi (HHV-8) em pacientes HIV positivos e sua identificação em pacientes com DC, houve um grande avanço na compreensão da patogênese da doença.<sup>2</sup> A DC é uma doença rara, e não há estimativas confiáveis sobre sua incidência na população. Existem duas formas de síndrome clínica: unicêntrica e multicêntrica. Na forma unicêntrica, apenas um linfonodo é acometido, geralmente no mediastino, e não existem sintomas clínicos. Na forma multicêntrica, os pacientes podem apresentar variada sintomatologia clínica incluindo anemia, fadiga, anorexia, suores noturnos, perda de peso, febre e hepatoesplenomegalia.<sup>3</sup> A forma multicêntrica associa-se com frequência aos vírus HHV-8 e ao HIV-1. Em pacientes HIV positivos, a doença tende a ser mais agressiva, com sintomas constitucionais intensos, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, pancitopenia, pneumonite intersticial e maior incidência do sarcoma de Kaposi.<sup>4</sup> Na forma multicêntrica, associada ou não ao HHV-8, há uma hiperprodução de IL-6 e proliferação policlonal dos linfócitos B. Essas alterações estimulam o aparecimento de manifestações autoimunes, inclusive a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas), e dificultam o diagnóstico no decorrer da investigação clínica de uma doença do tecido conectivo. A análise histológica dos linfonodos classifica a DC em três formas: variante hialin vascular, variante plasmocítica e doença associada ao HHV-8. A forma hialin vascular se caracteriza por folículos distintos, com expansão da zona do manto e pequenos linfócitos formando anéis concêntricos que circundam o centro germinativo, o qual se apresenta muito vascularizado. A proliferação vascular também ocorre entre os folículos e há frequentemente hialinização perivascular. A forma plasmocítica apresenta desestruturação da arquitetura do linfonodo, com hiperplasia variável do centro germinativo, expansão da zona do manto e intensa plasmocitose. Na forma unicêntrica, o padrão histológico mais comum é o hialin vascular, e, na forma multicêntrica, o padrão histológico mais frequente é o plasmocítico, que pode estar associado ou não ao HHV-8 e ao HIV-1.<sup>5</sup>

Os achados clínicos e laboratoriais das duas síndromes de doença de Castleman são comparados na tabela 1.

## Relato de caso

Mulher, de 31 anos, dentista, procurou atendimento médico devido a queixa de cansaço, fraqueza e palidez há mais de

2 anos. Hemogramas progressivos apresentavam anemia hipocrômica e microcítica, detectada desde 1995. Nessa ocasião, apresentava hemoglobina 9,4g/dL e hematócrito 30%, tendo mantido níveis semelhantes ao longo dos anos. Devido à detecção da anemia, a paciente procurou o Serviço de Hematologia, onde não foi possível um diagnóstico definitivo. Como a paciente apresentava, além da anemia, fator antinúcleo (FAN) positivo e provas de atividade inflamatória alteradas, foi encaminhada para o Serviço de Reumatologia em busca de uma possível doença autoimune que justificasse o quadro clínico-laboratorial.

Ao exame físico de admissão, estava em bom estado geral exceto por palidez discreta de mucosas. PA=110×70, afebril e contactuando bem. Pulmões sem ruídos adventícios e coração rítmico sem sopros. Não havia gânglios palpáveis. Fígado e baço também não palpáveis.

Os exames laboratoriais iniciais demonstravam anemia hipocrômica e microcítica, com leucograma e plaquetas normais. O nível de ferro sérico e grau de saturação da transferrina eram baixos.

Exames subsequentes para esclarecer a causa da anemia foram negativos, incluindo: contagem de reticulócitos, eletroforese de hemoglobina, prova de falcização, resistência de eritrócitos a soluções hipotônicas, coagulograma, dosagens de ácido fólico, dosagem de vitamina B12, Glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), ceruloplasmina e ácido aminolevulínico. Todas as dosagens hormonais estavam dentro dos limites da normalidade. A eletroforese de proteínas mostrou aumento nas frações  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  globulina. Na primeira avaliação, foram detectadas Velocidade de Hemossedimentação (VHS) 63mm/h, Proteína C reativa (PCR) 19,2mg/dL (Valor de referência até 0,5mg/dL), Fração C3 do Complemento (C3) 186mg/dL

**Tabela 1 – Características das variantes da doença de Castleman**

	Unicêntrica	Multicêntrica
Quadro clínico	Massa única assintomática	Linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, febre
Alterações laboratoriais	Incomuns	Anemia, hipergamaglobulinemia, $\uparrow$ VHS
Faixa etária	15-30 anos	50-65 anos
Gênero	Homens em 60%	Igual
Padrão histopatológico	Hialin vascular 90%	Plasmocítica ou mista 90%
HHV- 8	Raro	Presente em todos os pacientes HIV+ Presente em 50% dos pacientes HIV-

VHS – Velocidade de Hemossedimentação, HHV-8 – Herpes Virus 8, HIV – Human Immunodeficiency Virus

(VR 90 a 189mg/dL) e complemento total 426mg/dL (VR 170 a 330mg/dL).

As pesquisas de autoanticorpos, incluindo anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-RNP, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e fator reumatoide foram negativas, sendo o FAN positivo 1/80 com padrão pontilhado fino. Sorologias para HIV, toxoplasmose, Epstein-Barr e HHV-8 foram negativas. Dosagens de anti-HBs e anti-herpes simples (HSV) foram positivas, e a paciente relatou um episódio de acometimento herpético oral e também ter sido vacinada previamente contra a hepatite B. A pesquisa de marcadores tumorais foi negativa. Exames de urina, fezes e secreção cervical não demonstraram alterações.

Radiografia de tórax e ultrassonografia pélvica não demonstraram alterações. Ultrassonografia de abdome demonstrou nódulos sólidos, sendo o menor com 2.8×1.6cm no hilo esplênico, e o maior com 7.0×4.1×4.0cm anterior ao rim esquerdo e lateral à cauda do pâncreas.

Mielograma mostrou série granulocítica, eritrocítica e megacariocítica normocelulares, ferro medular ++ (VR ++/+++), sideroblastos 5% (VR até 30%) e sideroblastos em anel ausentes, consistente com anemia microcítica de processo inflamatório crônico.

A ressonância nuclear magnética de abdome demonstrou múltiplas imagens nodulares ovaladas em hilo esplênico de 1-3cm de diâmetro que não impregnaram pelo meio de contraste férrico e massa sólida de contornos bem definidos localizada medialmente ao polo inferior do baço, medindo cerca de 6.0×4.5×4.5cm. Cintilografia com Gálio-67 mostrou hiperconcentração anômala e intensa de radiofármaco em topografia da massa sólida no polo inferior do baço.

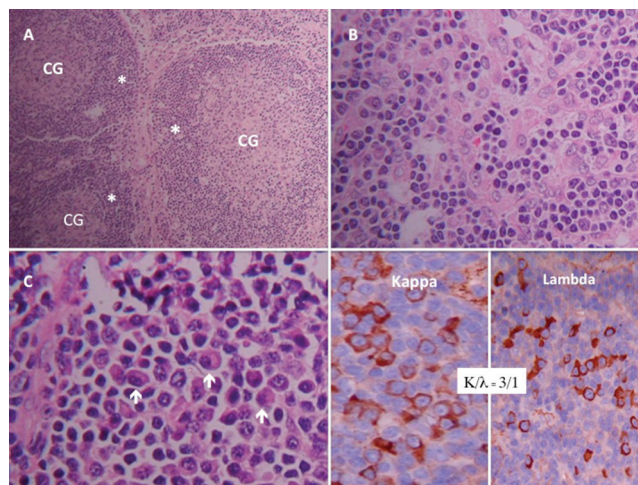
Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia de linfonodo abdominal evidenciou achados citológicos consistentes com células linfóides e mielóides típicas maduras, que poderiam corresponder a baço acessório ou a metaplasia mielóide. Biópsia de medula óssea mostrou série granulocítica, eritrocítica e megacariocítica hipocelulares e ausência de granulomas, necrose, amiloide e células anormais.

Foi realizada cirurgia videolaparoscópica com biópsia de linfonodos aumentados retrogástricos e da cadeia esplênica, cujo exame anatomopatológico foi compatível com o diagnóstico de doença de Castleman, variante plasmocítica (fig. 1).

No caso descrito, a paciente foi tratada inicialmente com corticosteroides, sem resposta clínica. Nessa ocasião, o tocilizumabe (anticorpo antirreceptor de IL-6) não estava disponível para uso em nosso país. Devido à inflamação crônica e persistente, a paciente desenvolveu amiloidose renal, progredindo para insuficiência renal crônica. Após um período prolongado sob diálise, a paciente foi submetida a transplante renal e atualmente permanece bem clinicamente.

## Discussão

Descrevemos o caso de uma paciente jovem do sexo feminino com sintomas de cansaço aos esforços, anemia hipocrômica microcítica, provas de atividade inflamatória persistentemente alteradas e FAN positivo. Inicialmente esses achados poderiam ser justificados por uma série de doenças, entre elas



**Figura 1 – Exame anatomopatológico de linfonodo abdominal descrevendo a doença de Castleman variante plasmocítica. (A) Folículos linfóides reativos com centro germinativo (CG) proeminente (HE). (B) Proliferação de vasos com células endoteliais proeminentes na área entre os folículos (HE). (C) Numerosos plasmócitos ↑ entre os vasos, polifenotípicos, com expressão de ambas as cadeias leves da Ig: kappa e lambda, detectadas pelo exame imunoistoquímico.**

o LES, e este foi o motivo do encaminhamento da paciente ao Serviço de Reumatologia. Somente após a realização dos exames de imagem (ultrassonografia, ressonância magnética e cintilografia), o raciocínio diagnóstico sugeriu desordens linfoproliferativas ou infecciosas, capazes de justificar tanto as alterações laboratoriais quanto as imagens de múltiplos nódulos intra-abdominais. Apesar de toda a investigação clínica, o diagnóstico da DC foi obtido apenas após a biópsia de nódulos abdominais por videolaparoscopia com análise histopatológica e imunoistoquímica.

Os dados clínicos e laboratoriais dessa paciente podem ser justificados pelas ações biológicas da hiperprodução de IL-6 incluindo anemia, aumento de imunoglobulinas e das provas de atividade inflamatória. Além disso, a IL-6 pode induzir a formação de autoanticorpos, justificando dessa forma o FAN positivo.<sup>6</sup> Durante a evolução do caso clínico, não foi possível realizar a dosagem sérica de IL-6 pois esse teste ainda não estava padronizado em nosso país.

O acometimento sistêmico e a apresentação histológica plasmacítica permitiram a classificação da DC dessa paciente na forma multicêntrica. As doenças do tecido conectivo e a forma multicêntrica da DC compartilham várias características fisiopatológicas, podendo causar dificuldades diagnósticas. Uma revisão da presença de doenças autoimunes concomitantes à DC mostrou a associação com AR, síndrome de Sjögren, miastenia gravis, síndrome de superposição LES/polimiosite, doença mista do tecido conectivo e LES.<sup>7</sup> O reumatologista deve considerar a investigação da DC isolada ou associada a uma doença do tecido conectivo quando o paciente apresentar características clínicas adicionais não esperadas na doença em desenvolvimento, persistência de sintomas e sinais constitucionais pouco habituais para uma

doença do tecido conectivo, linfadenomegalia ao exame físico ou nos exames de imagem ou ainda se surgirem dificuldades inesperadas ao tratamento.

---

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

---

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956 Jul-Ago;9:822-30.
2. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dez 16;266:1865-9.
3. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1985 Feb;16:162-72.
4. Reddy D, Mitsuyasu R. HIV-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol*. 2011 Set;23:475-81.
5. Van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21<sup>st</sup> century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010 Jul;8:486-98.
6. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, Nakahata T, Kawai H et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989 Set;74:1360-7.
7. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24:76-83.