

DOENÇA DE CASTLEMAN: HIPERPLASIA COM ASPECTOS DE NEOPLASIA

CASTLEMAN'S DISEASE: HYPERPLASIA RESEMBLING A NEOPLASIA

Thamy YAMASHITA¹
Amilcar Castro de MATTOS²
Maria Cristina Furian FERREIRA³
Marcelo ALVARENGA²

RESUMO

A doença de Castleman pode apresentar uma grande variedade de comportamentos biológicos, cada qual com tratamento e prognóstico distintos. Geralmente, há associação entre a microscopia, a apresentação clínica e o prognóstico do indivíduo. Clinicamente essa doença é dividida em forma unicêntrica e multicêntrica, havendo na primeira a possibilidade de se obter a cura por meio da excisão cirúrgica, enquanto a forma multicêntrica tem um prognóstico mais reservado em longo prazo. É descrita uma apresentação atípica com evolução clínica indolente e de bom prognóstico. São discutidos, também, conceitos atuais sobre a doença de Castleman e importantes diagnósticos diferenciais relacionados a ela.

Termos de indexação: doença de Castleman; hiperplasia angifolicular; neoplasias; síndrome POEMS.

¹ Acadêmica, 5º ano, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

² Médicos, Serviço de Patologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C. MATTOS.

³ Professora, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

ABSTRACT

Castleman's disease can present a wide variety of biological behaviors, each with its own distinct treatment and prognosis. Generally, there is an association among microscopy, clinical presentation and individual prognosis. Clinically, this disease is divided into solitary and multicentric forms; cure of the solitary form is possible with surgical excision while the multicentric form has a more guarded prognosis in the long run. An atypical presentation is described with an indolent clinical progress and good prognosis. Current concepts on Castleman's disease and important differential diagnoses are also discussed.

Indexing terms: *Castleman's disease; angiofollicular lymph node hyperplasia; neoplasms; POEMS syndrome.*

INTRODUÇÃO

A doença de Castleman é tradicionalmente descrita como uma hiperplasia linfóide morfológicamente distinta, podendo ser um diagnóstico diferencial de algumas neoplasias malignas de linhagem linfóide¹⁻⁴. Esse conceito era admitido por Castleman, que definiu em 1956 uma doença hiperplásica com aspectos neoplásicos: hiperplasia linfóide localizada semelhante ao timoma^{4,5}.

Primeiramente, usou-se o termo descritivo "hiperplasia angiofolicular", que sugeria uma lesão básica constituída por "hiperplasia folicular com proliferações capilar e endotelial". Esse padrão histológico foi classificado como tipo "hialino-vascular" por Flendring e Schillin em 1969, para distingui-lo da forma "de células plasmáticas", a qual foi então caracterizada por "hiperplasia folicular e densa plasmocitose interfolicular"⁴.

Alguns autores reconhecem um terceiro tipo de lesão localizada, chamado de tipo "intermediário, transicional ou misto". Mais recentemente, em 1980, descreveu-se o tipo "multicêntrico ou sistêmico" da doença de Castleman^{1,6}.

Apresentamos um caso de doença de Castleman da forma hialino-vascular, extramediastinal, que pode ter diagnóstico diferencial com linfoma maligno do tipo folicular, de zona marginal ou linfoma do manto, dentre outros. Além disso, a doença de Castleman pode ser importante marcador de estados clínicos que envolvem desarranjo da imunidade.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 28 anos, veio ao Hospital e Maternidade Celso Pierro com história de dor pélvica e abdominal progressiva, contínua, de moderada intensidade e sem alterações significativas de hábitos intestinais. Foi submetida ao procedimento cirúrgico, sem complicações, com retirada de uma massa abdominal única, de aspecto tumoral, encapsulada e medindo 7,0 X 5,5 X 4,8cm (Figura 1), de topografia supra-uterina, sem relação com anexos do útero.

Microscopicamente, a lesão é constituída por folículos linfóides hialinizados, eventualmente atróficos com centros germinativos proeminentes (Figura 2), acompanhados de intensa proliferação

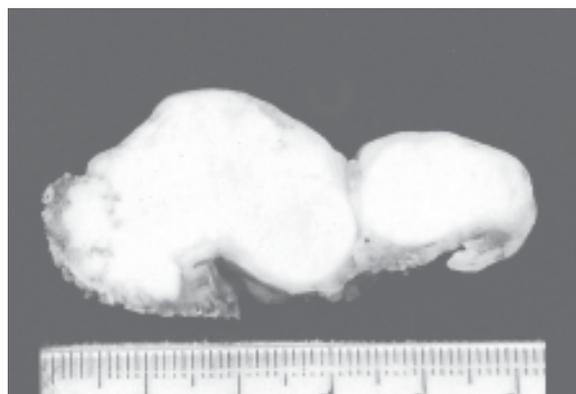


Figura 1. Macroscopia: secção transversal de massa sólida, homogênea, branco-acinzentada, encapsulada e com septos em algumas áreas.



Figura 2. Hiperplasia linfóide com múltiplos folículos de aspecto hialinizado (*Hematoxilina-Eosina*, 40X).

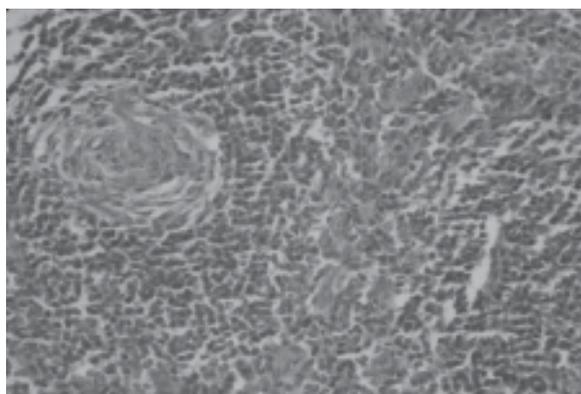


Figura 3. Aspecto da proliferação vascular em "casca de cebola" (*Hematoxilina-Eosina*, 100X).

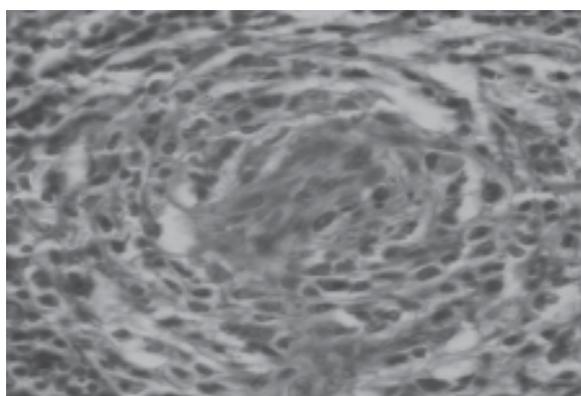


Figura 4. Vasos penetrantes com aspecto de "caramelo em bastão" (*Hematoxilina-Eosina*, 400X).

vascular, com os vasos com aspecto em "casca de cebola" (Figura 3). Algumas áreas foliculares se apresentam com uma alargada zona do manto de arranjo concêntrico e vasos de aspecto penetrante denominados "caramelo em bastão" (*lollypop in the stick*), como alguns casos clássicos descritos na literatura médica (Figura 4)¹⁻⁴. Nota-se que as regiões sinusais linfonodais estão apagadas tendo sido feito o diagnóstico de DC forma hialino-vascular.

DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico-morfológico de lesão única, sem outras alterações sistêmicas, corresponde à forma unicêntrica, e, como veremos adiante, o tratamento para essa variante é cirúrgico, com retirada total da lesão. Conforme casos semelhantes da literatura, a evolução pós-operatória resultou em melhora da sintomatologia dolorosa inicial^{1,3}. Ao longo do seguimento ambulatorial, a paciente não apresentou febre, elevação da velocidade de hemossedimentação, alterações dos níveis protéicos e de eletrólitos. Não foram observadas organomegalias, lesões cutâneas ou sinais de neuropatia periférica.

Para fins didáticos descreveremos duas formas clínicas e duas formas histopatológicas da doença de Castleman de maior interesse em patologia cirúrgica. Do ponto de vista clínico, a doença de Castleman é classificada em:

Forma solitária ou unicêntrica: apresenta-se usualmente como massa tumoral localizada principalmente em mediastino e menos freqüentemente em pescoço, pulmão, axila, mesentério, ligamento largo, retroperitônio, partes moles de extremidades e nasofaringe. O paciente em geral é pouco sintomático; o tratamento cirúrgico nessa forma usualmente é curativo, porém há possibilidade da forma solitária co-existir ou evoluir para linfoma de Hodgkin¹⁻³.

Forma sistêmica ou multicêntrica: geralmente apresenta-se de modo mais exuberante, com sinais de alterações inflamatórias e imunológicas^{7,8}.

Acredita-se que a produção excessiva de interleucina-IL 6 (produzida em macrófagos, fibroblastos, além de linfócitos B e T) seja o principal fator responsável pelas anormalidades clínicas observadas nessa forma^{1,6,8,9}. Assim, pode cursar com febre, anemia, aumento da VHS, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. Usualmente acomete linfonodos, podendo envolver também o baço. Os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes aos da linfadenopatia angio-imunoblástica (febre, anemia hemolítica, hipergamaglobulinemia policlonal e linfadenopatia generalizada). Nessa forma pode existir relação com síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, presença de proteína-M e alterações cutâneas como os hemanjomas glomerulóides)^{1,3,9}.

Depósitos amilóides também podem ocorrer nessa forma, sendo o prognóstico em longo prazo sombrio. A doença persiste por meses e pode apresentar complicações renais e/ou pulmonares. Além disso, alguns pacientes desenvolvem sarcomas de Kaposi (alguns deles associados ao herpesvírus), linfomas de Hodgkin ou linfomas de alto grau. É descrita a associação da forma sistêmica com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹⁰.

Estudos por meio de rearranjo gênico mostram alterações em receptores de linfócitos T e cópias do genoma do vírus EBV (Epstein-Barr virus), podendo indicar que a forma multicêntrica é uma variante da forma clássica (localizada) e que cursa com proliferação monoclonal^{1,3,8,11,12}. Estudos multicêntricos têm demonstrado que muitos pacientes com a forma sistêmica podem apresentar um curso evolutivo agressivo e rapidamente fatal (como, por exemplo, aqueles portadores de sarcoma de kaposi associado ao herpesvírus-8, ou ainda aqueles com linfomas primários de efusões)^{1,3,10,11,13,14}, enquanto outros apresentam uma evolução crônica, podendo ser acometidos por exacerbações recorrentes e remissões. Alguns casos estudados têm apresentado mortalidade de cerca de 50% dos pacientes com a forma sistêmica, sendo a mediana do tempo de sobrevivência de 27 meses^{1,3,11}.

Já do ponto de vista microscópico, a doença de Castleman possui duas variantes morfológicas:

Tipo hialino-vascular ou angiofolicular: em cerca de 90% dos casos essa forma se relaciona com a apresentação clínica solitária. Ao exame microscópico observam-se folículos linfóides com centros germinativos proeminentes contendo intensa proliferação vascular e vasos hialinizados. Pode-se encontrar zona do manto alargada de arranjo concêntrico, como ocorre em áreas do presente caso (Figura 5). Atpias de células estromais (displasia de células dentríticas) e nódulos de células dentríticas foliculares proliferadas poderão ser encontrados na forma hialino-vascular^{1,3,4}, nesse caso, interpretados como precursores de uma neoplasia maligna linfóide.

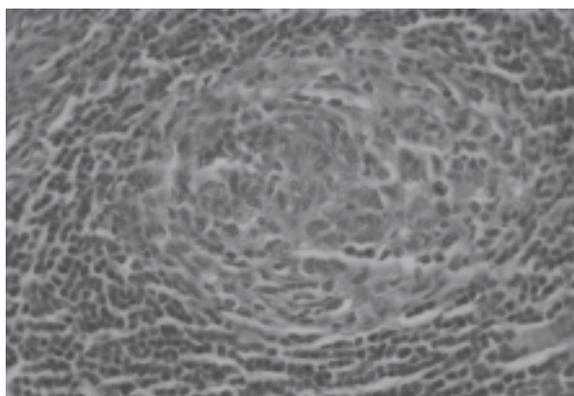


Figura 5. Centro germinativo proeminente, acompanhados de intensa proliferação vascular e com alargada zona do manto de arranjo concêntrico (Hematoxilina-Eosina, 400X).

Eventualmente há presença de variado infiltrado celular contendo plasmócitos, eosinófilos, imunoblastos e monócitos plasmocitóides (KP1-positivos). Há proliferação vascular interfolicular, sendo esses vasos fortemente positivos para fator VIII (por imunohistoquímica), em contraste com os vasos dos centros germinativos que são fracamente positivos para esse marcador vascular. Nessa forma, o tratamento cirúrgico é usualmente curativo^{3,4,6}.

Tipo de células plasmáticas: em geral essa forma se relaciona com apresentação clínica multicêntrica e contém proliferação difusa de plasmó-

citos em tecidos interfoliculares, às vezes acompanhada por corpúsculos de Russell. Nesse subtipo, não são vistas alterações hialino-vacuolares, sendo o aspecto microscópico eventualmente similar ao da linfadenopatia por artrite reumatóide^{1,3}.

A forma unicêntrica é tratada com retirada cirúrgica da lesão, havendo remissão dos sintomas e cura da doença^{1,3,4,6}, como no caso relatado. Na forma sistêmica, embora não haja um consenso quanto ao melhor esquema terapêutico, têm sido empregadas diversas modalidades: quimioterapia, corticoterapia em altas doses, plasmáfêrese, transplante de medula óssea e anticorpo monoclonal anti-interleucina - 6 humano^{8,9}.

CONCLUSÃO

Considerando a raridade da doença e as discussões relacionadas e ela, apresentamos um caso de doença de Castleman de forma unicêntrica, solitária, de tipo histológico hialino-vascular com apresentação clínica pouco usual (extramediastinal), sem sinais de lesão neoplásica associada ou concomitância de sinais clínicos de doença auto-imune, com excelente evolução pós-operatória. Atualizamos conceitos, notando que casos como esse nos oferecem a oportunidade de observar, sob uma mesma entidade, fenômenos hiperplásicos benignos de comportamento indolente, que eventualmente podem ter evolução desfavorável.

As lesões da forma solitária da doença de Castleman geralmente estão relacionadas a um bom prognóstico quando tratadas, mas esporadicamente evoluem para doença maligna caso não sejam excisadas em tempo hábil. As formas mais agressivas de doença de Castleman podem, desde o início, cursar com distúrbios sistêmicos de auto-imunidade ou neoplásicos com evolução sombria.

REFERÊNCIAS

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p.157-60.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology & genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2001. p.57-61.
- Guillem P, Karoui M, Deroide G, Herjean M, Leteurtre E, Triboulet JP. Maladie de Castleman de localisation mésentérique. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24(1):116-22.
- Strauchen JA. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press; 1998. p.142-52.
- Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. Curr Treat Options Oncol. 2005; 6(3): 255-66.
- Sun T, Susin M. Differential diagnosis of lymphoid disorders. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1996. p.82-9.
- An J, Lichtenstein AK, Brent G, Retting MB. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces cellular interleukin 6 expression: role of the KSHV latency-associated nuclear antigen and the AP1 response element. Blood. 2002; 99(2):649-54.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood. 2005; 106(8):2628-32.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definition and long-term outcome. Blood. 2003; 101(7):2496-506.
- Aoki Y, Tosato G, Fonville TW, Pittaluga S. Serum viral interleukin-6 in AIDS-related multicentric Castleman disease. Blood. 2001; 97(8):2526-7.
- Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabecadas J, et al. KSHV- and EBV- associated germinotropic lymphoproliferative disorder. Blood. 2002; 100(9):3415-8.
- Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, Gyan E, Gorin I, Viard JP, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. Blood. 2003; 102(8):2786-8.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood. 2002; 99(7):2331-6.
- Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. Blood. 2001; 98(12):3473-5.

Recebido em: 6/7/2005

Versão final reapresentada em: 12/12/2005

Aprovado em: 3/2/2006

