

DOENÇA DE CASTLEMAN: UM RELATO DE CASO

CASTLEMAN'S DISEASE: A CASE REPORT

Mariana Ferreira Brandão¹

Maria Beatriz Mendes de Souza²

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Prof. Dra. Orientadora do trabalho, Professora da Disciplina de Neonatologia e Pediatria Geral do Curso de Medicina da Faculdade Santa Marcelina

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina P041/2021.

Endereço para correspondência:
maria.mendes@santamarcelina.edu.br

RESUMO

Introdução: a doença de Castleman também conhecida como Hiperplasia Nodular Gigante ou hiperplasia angiofolicular linfóide, é uma afecção rara na população pediátrica, benigna de etiologia desconhecida, caracterizada por uma hiperplasia do tecido linfóide. Nas crianças cursa com deficiência de crescimento, atraso no desenvolvimento sexual e anemia microcítica hipocrômica resistente ao tratamento com ferro. Objetivo: descrever as características anatômicas, histológicas, clínicas e de imagem de um paciente portador da doença de Castleman, tais como suas condutas terapêuticas, clínica e cirúrgica. Métodos: estudo clínico observacional, descritivo, do tipo relato de caso, que usou informações retrospectivas coletadas do prontuário eletrônico da paciente diagnosticada com a doença de Castleman. Resultados: Apresentamos o caso de uma paciente de 15 anos de idade e internação em fevereiro de 2021, relatando nodulação em região cervical à esquerda até região supra clavicular ipsilateral, de consistência endurecida, não móvel e tamanho aproximado de 5 cm em sua maior extensão, associada à dor local tipo fisgada, disfagia para alimentos sólidos, hiporexia e perda ponderal de aproximadamente 9 kg em 1 ano. Referia esporadicamente presença de náuseas e êmese associadas à alimentação. A paciente foi submetida a um esvaziamento cervical nível VB esquerda, no anatomopatológico foi confirmado diagnóstico para doença de Castleman, forma hialino vascular. Conclusões: a DC compromete o tecido linfóide desencadeando uma hiperplasia do mesmo. Na maioria das vezes, pode levar a um quadro clínico e exames laboratoriais inespecíficos, sendo por isso sub diagnosticada. Para diagnóstico temos como exame padrão-ouro a biópsia excisional do linfonodo acometido, bem como o tratamento, visto a realização da ressecção da massa. Outras opções terapêuticas mencionadas são por transplante autólogo de células tronco e algumas medicações.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Castleman; hiperplasia nodular gigante; hiperplasia angiofolicular linfóide.

ABSTRACT

Introduction: Castleman's disease, also known as Giant Nodular Hyperplasia or Lymphoid Angiofollicular Hyperplasia, is a rare condition in the pediatric population, benign of unknown etiology,

characterized by hyperplasia of the lymphoid tissue. In children, it presents with growth deficiency, delayed sexual development and hypochromic microcytic anemia resistant to iron treatment. Objective: Describe the anatomical, histological, clinical and imaging characteristics of a patient with Castleman's disease, such as his therapeutic, clinical and surgical management. Methods: observational, descriptive, case report clinical study, which used retrospective information collected from the electronic medical record of the patient diagnosed with Castleman's disease. Results: We present the case of a 15-year-old patient admitted in February 2021, reporting a nodulation in the cervical region on the left to the ipsilateral supraclavicular region, with a hard, non-mobile consistency and approximately 5 cm in size at its greatest extent, associated with local stabbing pain, dysphagia for solid foods, hyperoxia and weight loss of approximately 9 kg in 1 year. He sporadically reported the presence of nausea and emesis associated with eating. The patient underwent a neck dissection at left VB level, and the anatomopathological examination confirmed the diagnosis of Castleman's disease, hyaline vascular form. Conclusions: CD compromises the lymphoid tissue, triggering its hyperplasia. Most of the time, it can lead to a non-specific clinical picture and laboratory tests, which is why it is underdiagnosed. For diagnosis, the gold standard is excisional biopsy of the affected lymph node, as well as treatment, which involves resection of the mass. Other therapeutic options mentioned are autologous stem cell transplantation and some medications.

KEYWORDS: Castleman's disease; giant nodular hyperplasia; lymphoid angiofollicular hyperplasia.

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1954 por Benjamin Castleman, a doença de Castleman (DC) também conhecida como Hiperplasia Nodular Gigante ou Hiperplasia Angiofollicular Linfóide, é uma afecção rara e comprometedora do tecido linfóide, levando a uma hiperplasia do mesmo ^{1,2}. Trata-se de uma doença benigna de etiologia desconhecida, que acomete cerca de 21 a 25 milhões de pessoas ao ano ^{1,3,4}. É rara nas crianças e cursa com deficiência de crescimento, atraso no desenvolvimento sexual e anemia microcítica hipocrômica resistente ao tratamento com ferro ⁵.

Do ponto de vista clínico, a DC se apresenta de duas formas: localizada ou unicêntrica e sistêmica ou multicêntrica³. Em sua forma unicêntrica, ocorre acometimento de apenas um linfonodo, localizado geralmente no mediastino ou em outros linfonodos torácicos, cuja manifestação é majoritariamente assintomática e alterações laboratoriais são incomuns, entretanto, tem sido descrito raros casos de evolução para tumores como o Linfoma de Hodgkin ou para

neoplasias vasculares³. Nesta forma há acometimento, principalmente na faixa etária entre 15 a 30 anos, em 60% dos casos no sexo masculino.

Já na multicêntrica, não há predomínio por gênero, acometendo principalmente a faixa etária entre 50 a 65 anos. Nela ocorre uma linfadenopatia difusa, afetando inúmeros grupos linfáticos, está frequentemente associada com sintomas inflamatórios sistêmicos e suas alterações laboratoriais mais frequentes são anemia microcítica hipocrômica, hipergamaglobulinemia e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS)^{3,6}. Nessa forma, cuja associação com os vírus humano do herpes 8 (HHV-8) ou da imunodeficiência humana (HIV) é confirmada, os pacientes podem apresentar fadiga, anorexia, suores noturnos, perda de peso, febre e hepatoesplenomegalia. Os pacientes HIV positivos, por sua vez, apresentam uma sintomatologia mais agressiva, como esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, pancitopenia, pneumonite intersticial e maior incidência do Sarcoma de Kaposi. Ainda na forma multicêntrica, há uma hiperprodução de interleucina 6 (IL-6) e proliferação poli clonal de linfócitos B, fatores desencadeantes de manifestações autoimunes, como a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas)⁶.

Histologicamente, a Doença de Castleman é classificada de três formas: variante hialina vascular, variante plasmocítica e doença associada ao HHV-8. A variante hialina vascular, mais frequente na forma unicêntrica da DC, é caracterizada pela presença de folículos distintos, expansão da zona do manto e linfócitos, os quais formam anéis concêntricos que circundam o centro germinativo, este último com apresentação extremamente vascularizada. Já a forma plasmocítica apresenta um linfonodo com uma arquitetura desestruturada, além de hiperplasia do centro germinativo, expansão da zona do manto e intensa plasmocitose⁶.

A DC, por apresentar hiperprodução de interleucina 6 (IL-6) e proliferação poli clonal de linfócitos B, pode levar à manifestação de algumas doenças autoimunes, como Artrite Reumatoide, Síndrome de Sjögren, Síndrome de superposição LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico /polimiosite), além de doenças como Miastenia Gravis e Doença mista do tecido conectivo⁶. Outra forma possível de manifestação da doença é por meio do derrame pleural⁷.

Os diagnósticos diferenciais da DC agrupam algumas doenças infecciosas, como Tuberculose, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Mononucleose, Doença da arranhadura do gato e HIV. Além dessas, Sarcoidose e algumas doenças neoplásicas, como Timomas, Neurofibroma, Lipoma cervical, Linfoma não Hodgkin, Linfoma de Hodgkin e metástases em linfonodos⁷.

Esse relato deverá atentar o leitor as características peculiares da DC, considerando sua gravidade e a necessidade de um diagnóstico específico e diferencial, a fim de obter um direcionamento terapêutico.

OBJETIVO

Descrever as características anatômicas, histológicas, clínicas e de imagem de um paciente portador da Doença de Castleman, tais como suas condutas terapêuticas, clínica e cirúrgica, utilizadas no caso.

JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a pouca quantidade de diagnóstico da Doença de Castleman em nível mundial, faz-se necessária uma maior elucidação a respeito do caso, incluindo suas características clínicas, além de possíveis condutas terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo clínico observacional, descritivo, do tipo relato de caso, que usou informações retrospectivas coletadas diretamente do prontuário eletrônico da paciente diagnosticada com a Doença de Castleman. Critérios de inclusão e exclusão não se aplicam a este trabalho.

O estudo foi realizado em um hospital escola da zona leste de São Paulo capital, durante o primeiro semestre de 2021, junto à equipe de Pediatria e Oncologia pediátrica.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 15 anos, evangélica, negra, internou em fevereiro de 2021 com queixa de "caroço" no pescoço há 1 ano e 5 meses. Relatava presença de lesão em região cervical à esquerda com aumento progressivo, associada à dor local tipo fisgada, principalmente ao se levantar, disfagia para alimentos sólidos, hiporexia e perda ponderal de aproximadamente 9 kg em 1 ano. Referia esporadicamente presença de náuseas e êmese associadas à alimentação. Ausência febre, sudorese noturna e outras queixas.

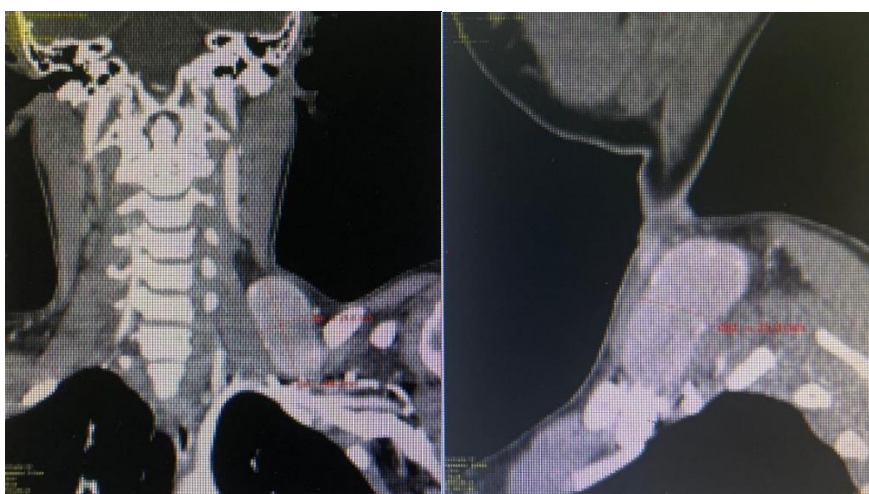
Nascida de parto cesárea, a termo, com peso de 2995 gramas e comprimento de 53 centímetros (cm). Durante o parto, houve liberação de mecônio, sem intercorrências durante o período neonatal. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal, sem doenças, cirurgias, internações, transfusões sanguíneas e alergias prévias. Negou uso de medicações contínuas. Não existiam antecedentes familiares com doenças semelhantes ou morbidades crônicas.

Antes da internação, referia boa aceitação da alimentação. Sono satisfatório, boas condições de higiene corporal e bucal. Negou práticas de exercícios físicos, etilismo, tabagismo e uso de substâncias tóxicas.

Ao exame físico da internação, paciente estava em bom estado geral, anictérica, acianótica, afebril, hidratada, corada, reativa e bem orientada no tempo e espaço. Apresentava ritmo cardíaco regular, em 2 tempos, com bulhas audíveis, normofonéticas e sem sopros, com frequência cardíaca de 102 batimentos por minutos. Ausculta pulmonar com murmúrios vesiculares presentes em ambos hemotórax, sem ruídos adventícios ou presença de desconforto respiratório, frequência respiratória de 19 incursões por minuto e saturava 98% em ar ambiente. O abdome atípico, flácido, com ruídos hidroaéreos presentes, indolor a palpação e sem massas ou visceromegalias. Extremidades com pulsos cheios, simétricos e com enchimento capilar de 2 segundos.

Em região cervical, apresentava nodulação lateral a esquerda até região supra clavicular ipsilateral, de consistência endurecida, não móvel e tamanho aproximado de 5 cm em sua maior

extensão. Ausência de hiperemia ou calor local. Presença de petéquias em membros superiores, tórax em região mamária e abdome. Ausência de sinais meníngeos. Foi internada para investigação onde foram realizados exames como endoscopia digestiva alta, evidenciando uma pangastrite enantematosa leve, e uma ultrassonografia de partes moles, cujo resultado foi linfonodomegalia de contornos bem definidos, heterogênea, com perda da relação córtico-hilar e assumindo aspecto de massa, medindo cerca de 4,4 x 4 x 1 cm (volume de 13 cm³). Além disso, exames laboratoriais de rotina e específicos para Hepatite B e C, HIV, HTLV, Citomegalovírus, os quais não resultaram em nenhuma alteração significativa. Optou-se, então, pela realização de uma tomografia computadorizada de cabeça, pescoço e tórax, com contraste, para mais informações e maior elucidação diagnóstica.



Figuras 1 e 2: Tomografia computadorizada de pescoço evidenciando uma linfonodomegalia de aspecto sólido em região supra e infraclavicular à esquerda. A lesão mede 4,5 x 2,4 x 2,5 cm, com volume de 14cm³, sofre realce homogêneo no meio do contraste e apresenta vascularização periférica.

Por existir uma suspeita inicial de neoplasia, a paciente foi avaliada pela oncologia pediátrica no segundo dia de internação, sugerindo uma biópsia excisional realizada pela equipe cirúrgica de cabeça e pescoço. Ao longo da internação, evoluiu com episódios de tontura associada a visão turva e hipotensão. Foi realizada tomografia computadorizada de crânio sem achados patológicos.

No oitavo dia de internação, a paciente foi submetida a um esvaziamento cervical nível VB esquerda por massa cervical a esclarecer, sem intercorrência. No pós-operatório evoluiu sem outras alterações. A massa cervical foi encaminhada para anatomopatológico onde foi confirmado diagnóstico para doença de Castleman, forma hialino vascular. Foi reavaliada pela oncologia pediátrica e marcado retorno ambulatorial com a mãe.

DISCUSSÃO

Na infância as linfadenopatias possuem uma apresentação popular e é uma das principais causas pela busca por atendimentos médicos. Nessa faixa etária são comumente secundárias a

infecções benignas e autolimitadas, por agente viral ou bacteriano, desencadeando uma resposta imunológica, tendo como consequência o aumento dos linfonodos. Entretanto, existe uma pequena porcentagem dos casos cujo quadro pode ser decorrente de infecções mais graves. A doença de Castleman, por sua vez, faz parte de um grupo diverso de doenças linfo proliferativas cujo diagnóstico é difícil, uma vez que o quadro clínico se apresenta muitas vezes inespecífico, além de se manifestar na forma assintomática. Alguns dos achados, ainda que raros, presentes na população pediátrica são, além do aumento dos linfonodos cervicais, sinais e sintomas sistêmicos, incluindo sudorese noturna, febre, perda de peso e fadiga ⁸.

A DC pode cursar com possíveis complicações, como polineuropatia, derrame pleural e ascite. Embora existam na literatura casos em que a remissão espontânea ocorra, o curso da doença disseminada, principalmente na forma plasmocítica, pode evoluir com complicações como anemia autoimune grave, infecções, sarcoidose, amiloidose, síndrome POEMS e até evolução para neoplasia maligna, como linfoma, sarcoma de células dendríticas foliculares ou, sarcoma de Kaposi, em pacientes HIV positivos, principalmente. Além disso, alguns pacientes podem apresentar um aumento das citocinas, desencadeando em falência de órgãos e risco de vida ⁹. Por fim, o derrame pleural é uma complicação que está descrita em até 74% dos casos ¹⁰. Geralmente, a morte por DC é uma consequência rara e a expectativa de vida após o diagnóstico da mesma permanece inalterada ⁸.

A paciente em questão, de 15 anos de idade, apresentava, além da lesão cervical, queixa de hiporexia e perda ponderal de 9 kg em cerca de 1 ano, e durante a internação, evoluiu com episódios de hipotensão e vertigens. Outra alteração que pode cursar com a doença de Castleman, embora ausente na paciente, é a hepatoesplenomegalia. Embora a paciente não tenha apresentado pápulas violáceas, alterações cutâneas na doença de Castleman já descritas na literatura, ela possuía petéquias em membros superiores, tórax, região mamária e abdome ao exame físico inicial, além de sintomas relacionados à compressão de estruturas adjacentes pela massa em crescimento. Quanto aos sintomas secundários à compressão, a paciente possuía queixa de disfagia para alimentos sólidos e consequente náuseas e êmese associadas à alimentação.

Além de um quadro clínico de difícil diagnóstico, a investigação laboratorial também não costuma ser específica. Em alguns casos, os exames sanguíneos podem mostrar anemia, trombocitopenia ou trombócitos, disfunção renal ou hipergamaglobulinemia poli clonal, além de parâmetros inflamatórios elevados. A hiperplasia linfoide não específica é um achado comum na punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Embora seja um exame útil para exclusão de outros diagnósticos, a PAAF dificilmente estabelece diagnóstico de doença de Castleman. Assim, a biópsia excisional do linfonodo torna-se o procedimento padrão-ouro para a doença, já que possui fins tanto diagnóstico como terapêutico, e a ressecção cirúrgica completa é o único preditor significativo de sobrevivência ⁸.

Um ponto relevante durante o procedimento cirúrgico de ressecção é a localização da massa, pois trata-se de um fator de impedimento da cirurgia. Isso acontece em casos em que a massa é adjacente a um brônquio principal ou vasos sanguíneos principais, por exemplo, pois a remoção da mesma pode levar ao óbito. Nesses casos, indica-se a embolização ou uso de terapia

medicamentosa com rituximabe, a fim de converter o linfonodo em uma massa ressecável, pela diminuição de diâmetros do mesmo ⁸.

Existem outras medidas terapêuticas possíveis para a DC, as quais variam de acordo com a classificação da mesma, além da localização da massa. O tratamento da forma disseminada, apesar de não estar bem documentado na literatura, mostra a quimioterapia como procedimento de sucesso em alguns casos e demonstra mais incerteza quanto à radioterapia, comparada à forma localizada da doença. Na infância, são comumente utilizados como forma de tratamento os regimes contra o Linfoma de Hodgkin ⁹.

Além desses, os esteroides, embora determinem um tratamento prolongado, também podem ser suficientes para a remissão da doença, e a resposta a esse tratamento pode apresentar valor prognóstico. Terapias experimentais como transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, rituximabe, valganciclovir, tocilizumabe, interferon-alfa, anakinra (agonista de IL-1RA), siltuximabe obtiveram sucesso em casos de DC na literatura ⁹.

CONCLUSÃO

A DC é uma afecção benigna, atualmente de etiologia desconhecida e rara na população pediátrica, compromete o tecido linfoide desencadeando uma hiperplasia do mesmo. Na maioria das vezes, pode levar a um quadro clínico e exames laboratoriais inespecíficos, sendo por isso sub diagnosticada. Para diagnóstico temos como exame padrão-ouro a biópsia excisional do linfonodo acometido, bem como o tratamento, visto a realização da ressecção da massa. Outras opções terapêuticas mencionadas são por transplante autólogo de células tronco e algumas medicações.

REFERÊNCIAS

1. Chen CC, Jiang RS, Chou G, Wang CP. Castleman's Disease of the Neck. *Journal of the Chinese Medical Association* [Internet]. Dez 2007 [citado 12 ago 2021]; 70(12):556-8. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(08\)70060-1](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(08)70060-1)
2. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. Fev 2018 [citado 12 ago 2021]; 32(1):37-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.004>
3. Murinello AN, Matos C, Nogueira F. Doença de Castleman: uma apresentação pouco frequente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. Fev 2011 [citado 12 ago 2021]; 37(1):129-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000100018>
4. Miranda FA, Faria VH, Arruda GV, Silva LG. Radioterapia no tratamento da doença de Castleman localizada. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. Fev 2013 [citado 12 ago 2021];39(1):116-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000100019>
5. Vélchez León M, Cortés Mejía M, Espinoza Artavia A, Webb Webb K. Enfermedad de Castleman unicéntrica: revisión breve de una enfermedad poco conocida. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 1 fev 2019 [citado 12 ago 2021];4(2):28-36. Disponível em: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i2.197>
6. Forteski Dd, Netto FC, Lomonte AB, Anjos BC, Zerbini MC, Zerbini CA. Doença de Castleman multicêntrica não associada aos vírus HHV-8 e HIV. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. Jul 2014 [citado 12 ago 2021];54(4):326-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.05.004>
7. Pinheiro VG, Fernandes GH, Cezar LC, Alves Nd, Menezes DB. Doença de Castleman associada a derrame pleural. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. Ago 2008 [citado 12 ago 2021];34(8):626-30. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000800014>.

8. Cunha SM, Vasconcelos S, Neto C, Oliva T, Salgado M. Castleman disease. A rare diagnosis in childhood. *Nascer e Crescer* [Internet]. 2021 Mar [citado 12 agosto de 2021]; 30 (1): 52-55. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087207542021000100052&lng=pt.
9. Farruggia, P., Trizzino, A., Scibetta, N. et al. Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2011 October [citado em 25 de outubro de 2021]. 37, 50. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
10. Epstein D, Zohar Y, Ovadya D, Ammouri H, Kremer R, Lavi N, Tzoran I, Andrawas ER, Klein E, Miller A. Multicentric Castleman disease presenting as a chylous pleural effusion. *Pathol Res Pract*. 2020 Nov [citado em 25 de outubro de 2021]; 216(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950896/>

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores; da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.