

## Doença de Castleman Mimetizando Doença de Still do Adulto<sup>(\*)</sup>

### *Castleman's Disease Mimicking Adult-Onset Still's Disease*

Cláudia Diniz Lopes Marques<sup>(1)</sup>, Patrícia Souza Nunes<sup>(2)</sup>,  
Ângela Luzia Branco Pinto Duarte<sup>(3)</sup>, Fernando S. Cavalcanti<sup>(4)</sup>

#### RESUMO

A doença de Castleman (DC) é uma doença linfoproliferativa não neoplásica rara, de etiologia desconhecida, que se caracteriza clinicamente por adenomegalias isoladas ou múltiplas, podendo ou não estar associada a sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso. Estes sintomas podem levar a um diagnóstico equivocado de doença auto-imune e o diagnóstico diferencial deve ser feito através de exame anatomopatológico do linfonodo acometido, que caracteristicamente, na DC, mostra um padrão de células plasmáticas com infiltrado hialino. Os autores relatam o caso de uma paciente de 24 anos de idade, com apresentação inicial de febre, poliartrite e "rash", sugerindo doença de Still do adulto cujo achado anatomopatológico confirmou o diagnóstico de DC.

**Palavras-chave:** doença de Castleman, doença de Still do adulto, doença linfoproliferativa.

#### ABSTRACT

*Castleman's disease (CD) is rare nonmalignant lymphoproliferative illness, of unknown etiology, clinically characterized by isolated or multiple adenomegalias, associated or not with systemic symptoms such as fever and weight loss. These symptoms can lead to a wrong diagnosis of autoimmune illness and the differential diagnosis must be made through histological examination of involved lymph nodes, which shows, in the case of CD, a pattern of plasma cells with hyaline infiltration. A case of a woman of 24-year-old, who initially presented fever, polyarthritis and skin rash, suggestive adult-onset Still's disease is reported; the histological examination confirmed the diagnosis of Castleman's disease.*

**Keywords:** Castleman's disease, adult-onset Still's disease, lymphoproliferative disease.

#### INTRODUÇÃO

A doença de Castleman (DC), também conhecida como hiperplasia angiofolicular linfóide ou hiperplasia gigante dos linfonodos, foi descrita pela primeira vez em 1954 pelo Dr. Benjamin Castleman, um patologista americano<sup>(1,2)</sup>. Trata-se de uma desordem linfoproliferativa não neoplásica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por proliferação maciça do tecido linfóide. As características clínicas variam desde aumento de volume ganglionar discreto até episódios recorrentes de linfadenopatia associada a sintomas sistêmicos graves, sendo sempre um diagnóstico clínico-patológico<sup>(3)</sup>.

São conhecidas duas formas distintas da doença: a forma localizada, em que geralmente a doença é restrita a um

linfonodo, ocorre em pessoas jovens e tem um curso auto-limitado. A forma multicêntrica, por sua vez, acomete mais idosos, tem uma sintomatologia sistêmica mais exuberante e apresenta risco aumentado de desenvolvimento de malignidade, mais frequentemente sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, associada a complicações infecciosas e síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e alterações de pele)<sup>(4-6)</sup>.

De acordo com o tipo histológico, podemos classificar a DC em três variantes: vascular hialina unicêntrica (VHU - 72%), células plasmáticas unicêntricas (CPU - 18%) e células plasmáticas multicêntricas (CPM - 10%). As manifestações clínicas vão variar de acordo com o tipo histológico predomi-

\* Trabalho realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil. Recebido em 19/05/2005. Aprovado, após revisão, em 26/09/2005.

1. Mestre em Medicina Interna pela UFPE e doutoranda em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - FIOCRUZ.
2. Médica residente (R1) do Serviço de Reumatologia do HC-UFPE.
3. Professora titular e chefe da Disciplina de Reumatologia do HC-UFPE.
4. Professor adjunto da Disciplina de Reumatologia do HC-UFPE.

Endereço para correspondência: Dr. Fernando de Souza Cavalcanti. Hospital das Clínicas da UFPE - Ambulatório de Reumatologia. Avenida Professor Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária, CEP 50670-420. Recife, PE, Brasil. Tel. 55 (81) 3454-0155; E-mail: fsc51@uol.com.br

minante. 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, ocorre acometimento ganglionar múltiplo e existe associação com a síndrome POEMS<sup>(3)</sup>.

A patogênese da DC ainda não é totalmente conhecida, porém acredita-se que o passo inicial é a produção de interleucina-6 (IL-6) pelas células nos linfonodos, estimulados na maioria dos casos por uma infecção pelo herpes vírus - HHV-8 e em uma minoria de casos por fatores endógenos ou exógenos não identificados. A produção local de IL-6, estimuladora do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), produz as características de proliferação de células B e vascularização da DC. Em pacientes com doença multicêntrica, sintomas sistêmicos podem resultar da circulação de IL-6 ou de células B produtoras de IL-6, da geração de anticorpos em excesso ou infecção disseminada pelo HHV-8<sup>(3)</sup>.

Os autores descrevem um caso de DC cuja forma de apresentação inicial sugeria uma doença de Still do adulto e lembram da importância de incluir essa doença no diagnóstico diferencial das poliartrites.

## RELATO DE CASO

Mulher, 24 anos de idade, foi admitida em nosso serviço para investigação diagnóstica, com queixa de que há aproximadamente 10 meses vinha apresentando poliartrite simétrica de metacarpofalangeanas (MCF) e interfalangeanas proximais (IFP) (Figura 1), associada a febre (38°C), "rash" eritemato-pruriginoso em ambos os braços, perda de peso (aproximadamente 20 kg), taquicardia, fadiga e amenorréia.

Na admissão, apresentava frequência cardíaca de 110 bpm, ritmo regular, linfonodos palpáveis e dolorosos em região cervical, axilar e inguinal e hepatoesplenomegalia. Avaliação laboratorial demonstrou: hemoglobina 8,7 g/dl, VSH 60mm, albumina baixa (2,9g/dl) e hipergamaglobulinemia, plaquetas normais. Testes para síndrome da imunodeficiência adquirida, fator antinúcleo, fator reumatóide e hepatite foram negativos. Urocultura e hemoculturas negativas. O mielograma foi normal. A análise histopatológica de um linfonodo axilar mostrou intensa hiperplasia angio-

folicular com proliferação linfocitária e infiltração de células plasmáticas, compatível com DC (Figura 2). Foi iniciada prednisona 30 mg/dia, enquanto aguardávamos o resultado da biópsia do linfonodo. Houve completa regressão dos sintomas sistêmicos e da linfadenopatia após duas semanas de utilização do corticosteróide. Os sintomas constitucionais, a presença de mais de duas cadeias ganglionares comprometidas e a revisão da lâmina por dois patologistas consecutivos, que não conheciam o quadro clínico, permitiu-nos fazer o diagnóstico de DC multicêntrica. Em razão da excelente resposta ao corticosteróide não foi necessária a instituição de tratamento quimioterápico mais agressivo. A paciente teve alta com uma frequência cardíaca de 80 bpm e hemoglobina de 10 mg/dl, sem linfonodos palpáveis. Vem sendo acompanhada em nosso serviço e permanece assintomática nos últimos nove meses.



FIGURA 1 – Artrite da 2.ª, 3.ª e 5.ª IFP e 5.ª MCF direita

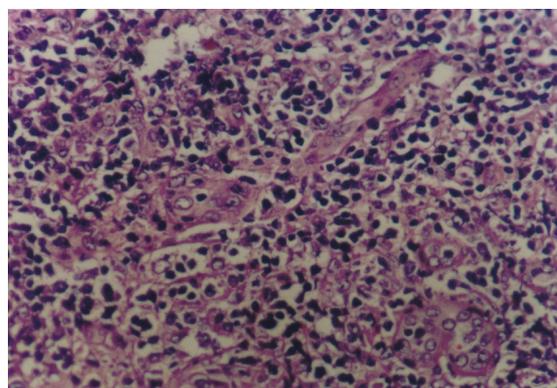


FIGURA 2 – Estudo anatomopatológico de linfonodo axilar evidenciando intensa hiperplasia angiofolicular com proliferação linfocitária e infiltração de células plasmáticas

## DISCUSSÃO

A distinção entre a sintomatologia da DC e das doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) normalmente traz dificuldades para o clínico, em razão da semelhança entre elas. A ocorrência de manifestações auto-ímmunes, como anemia hemolítica ou trombocitopenia tem sido relatada na DC. Associações com DDTC, como artrite reumatóide (AR), síndrome de Sjögren (SS), doença mista do tecido conjuntivo (DDTC) e miastenia gravis também tem sido descritas<sup>(7-15)</sup>, não existindo, contudo, um consenso na literatura sobre este tipo de associação. Enquanto alguns autores aceitam a coexistência das duas entidades no mesmo paciente, outros ponderam que a DC poderia mimetizar uma síndrome auto-ímmune, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), SS ou DDTC, confundindo o diagnóstico.

Além das semelhanças clínicas, o aspecto histológico de hiperplasia angiofolicular linfóide, característico da DC, também pode ser observado em várias doenças auto-ímmunes, incluindo a DSA. Jeon *et al.*<sup>(24)</sup> descreveram quatro padrões histopatológicos distintos na DSA: hiperplasia paracortical atípica (a mais comum), reação histiocítica “burnt out”, reação imunoblástica exuberante e hiperplasia folicular. Esta última é a que se assemelha ao padrão observado na DC, embora não seja a mais frequente. Outras doenças que podem apresentar padrão de hiperplasia folicular são as imunodeficiências congênitas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sarcoma de Kaposi, vacinação, doenças de pele e glomerulonefrites membranosas. O linfoma folicular, entidade rara, que se apresenta com folículos neoplásicos penetrados por vasos hialinos, simula histologicamente a forma hialino-vascular da DC<sup>(28)</sup>. Análises clínica, histológica e imunoistoquímica completas são essenciais para obtermos um diagnóstico definitivo<sup>(4,16)</sup>.

Fizemos um levantamento na literatura sobre DC mimetizando DDTC, e encontramos poucos relatos. A maioria dos trabalhos encontrados quando cruzamos DC e doenças auto-ímmunes foi de associações, sendo que a DC ocorria concomitante ou após o início da doença auto-ímmune.

Lin *et al.*<sup>(17)</sup> descreveram um paciente de 18 anos, previamente saudável, que apresentava um quadro de poliartrite e febre, onde foi dado o diagnóstico de doença de Still do adulto (DSA). O achado histológico da forma vascular hialina da DC foi feito um ano após o diagnóstico inicial. Este parece ser o único relato da literatura de quadro clínico sugerindo DSA aparecendo como manifestação clínica da DC. Osone *et al.*<sup>(18)</sup> descreveram o caso de uma menina de 11 anos, com febre, adenomegalia sistêmica importante e níveis extremamente elevados de IL-6 (398 pg/ml), além de hiperga-

maglobulinemia e hipoalbuminemia. A biópsia cervical revelou infiltração maciça de células plasmáticas, sem alterações hialinas vasculares e, deste modo, o diagnóstico foi de artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJ), excluindo-se a possibilidade de DC. Os autores chamam a atenção para o fato de podermos encontrar níveis elevados de IL-6 tanto na DC quanto na AIJ.

Hosaka e Kondo<sup>(19)</sup> descreveram três casos de DC mimetizando doença do colágeno: em dois, o diagnóstico inicial foi de LES e no terceiro, esclerose sistêmica. Os níveis de IL-6 encontravam-se bastante elevados nos três pacientes e a biópsia ganglionar determinou o diagnóstico, com o achado de células linfóides e infiltrado hialino, típico da DC. Em um dos casos, os sintomas regrediram completamente apenas com o uso de corticosteróides, incluindo a normalização dos níveis de IL-6.

Doenças associadas à disfunção de células B, como é o caso da DC, além do mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia linfocítica crônica, podem apresentar características de autoimunidade em algum momento, durante o curso da doença. Em outros casos, a DC complica o curso de uma doença auto-ímmune após vários anos de seguimento. Neste caso, a DC é secundária à doença de base, provavelmente relacionada a uma desregulação da expansão (ou a uma meia vida prolongada em decorrência da resistência à apoptose) de uma fração limitada de clones de células B, particularmente, os CD5 positivos<sup>(16)</sup>.

O tratamento de escolha da forma unicêntrica da DC é a excisão cirúrgica do linfonodo acometido, o que é curativo na maioria dos casos, enquanto quimioterapia, radioterapia e corticosteróides estão indicados para a forma multicêntrica<sup>(20,21)</sup>. A resposta a estes agentes tem se mostrado variável nos trabalhos publicados, parecendo haver uma melhor resposta da combinação de quimioterapia e corticosteróide<sup>(22)</sup>. A avaliação dos vários esquemas de tratamento é complicada pelo curso variável da doença, que pode, ocasionalmente, evoluir para remissão espontânea<sup>(28)</sup>.

O uso isolado da prednisona é comum, porém não existem estudos randomizados controlados para avaliar esta opção de tratamento e, deste modo, definir a melhor conduta terapêutica nos casos de DC multicêntrica. Alguns estudos abertos não controlados, onde a DC foi tratada com prednisona isolada, demonstraram resultados divergentes, porém existe um consenso que seu uso é particularmente útil em casos de doença leve a moderada. Em casos de doença agressiva, a resposta ao uso isolado da prednisona é geralmente parcial<sup>(19,22-26)</sup>. Existe um aumento da frequência de infecção na DC, que é a causa mais comum de morte

em pacientes com esta condição. A imunossupressão causada pela quimioterapia ou o uso crônico de corticosteróides podem contribuir para esta ocorrência<sup>(29,30)</sup>.

Apesar de a DC ser uma doença rara, deve ser incluída na lista de diagnósticos diferenciais para doenças auto-imunes de nossa prática diária, uma vez que, em alguns casos, principalmente nas formas multicêntricas, o início do tratamento deve ser precoce e incluir quimioterapia citor-

reduzida e radioterapia, o que normalmente não é feito nos pacientes com doenças do colágeno. Importante lembrar também que nos casos de histologia compatível com DC, outras causas de aparência histológica similar devem ser descartadas, incluindo AR, LES, SS, infecção pelo HIV, linfomas e sensibilidade a drogas. Pacientes com doença unicêntrica, sem envolvimento sistêmico, devem ser submetidos a exames radiológicos a cada 6-12 meses para o controle da cura.

## REFERÊNCIAS

1. Castleman B, Thowne VW: Case Records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercise: Case 40011. *NEJM* 250: 26-30, 1954.
2. Castleman B, Iverson L, Menezes VP: Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer* 9: 822-30, 1956.
3. Casper C: The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematology* 129: 3-17, 2005.
4. Sarrot-Raynaud F: Castleman's Disease. Orphanet Encyclopedia, agosto 2001. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-castleman.pdf>, acessado em 11 de maio de 2005.
5. Kim JE, Kim CJ, Park IA, et al: Clinicopathologic study of Castleman's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 15: 393-8, 2000.
6. Seirafi PA, Ferguson E, Edwards FH: Thoracoscopic resection of Castleman Disease. *Chest* 123: 280-2, 2003.
7. Suwannatoj S, Elkins SL, McMurray RW: Systemic lupus erythematosus and Castleman's disease. *J Rheumatol* 26: 1400-3, 1999.
8. Nanki T, Tomiyama J, Arai S: Mixed connective tissue disease associated with multicentric Castleman's disease. *Scand J Rheumatol* 23: 215-7, 1994.
9. Day JR, Bew D, Ali M, Dali R, Smith PL: Castleman's disease associated with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 75: 1648-50, 2003.
10. Pasaoglu I, Dogan R, Topcu M, Gungen Y: Multicentric angiofollicular lymph-node hyperplasia associated with myasthenia gravis. *Thorac Cardiovasc Surg* 42: 253, 1994.
11. Gohlke F, Marker-Hermann E, Kanzler S, Mitze M, Meyer zum Buschenfelde KH: Autoimmune findings resembling connective tissue disease in a patient with Castleman's disease. *Clin Rheumatol* 16: 87-92, 1997.
12. Tavoni A, Vitali C, Baglioni P, et al : Multicentric Castleman's disease in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 12: 251-3, 1993.
13. Higashi K, Matsuyuki Y, Hidaka T, Aida S, Suzuki K, Nakamura H: Primary Sjogren's syndrome associated with hyaline-vascular type of Castleman's disease and autoimmune idiopathic thrombocytopenia. *Scand J Rheumatol* 26: 482-4, 1997.
14. Ben-Chetrit E, Flusser D, Okon E, Ackerman Z, Rubinow A: Multicentric Castleman's disease associated with rheumatoid arthritis: a possible role of hepatitis B antigen. *Ann Rheum Dis* 48: 326-30, 1989.
15. Carpentier-Planchon V, Bouillanne O, Cabane J, Droulers A, Bodak A: A unique case of destructive polyarthritis associated with multicentric Castleman's disease. *Ann Med Interne* 152: 139-44, 2001.
16. De Marchi G, De Vita S, Fabris M, Scott CA, Ferraccioli G: Systemic connective tissue disease complicated by Castleman's disease: report of a case and review of the literature. *Haematologica* 89, ECR03, 2004.
17. Lin SJ, Hsueh C, Chao HC: Localized hyaline vascular type of Castleman's disease mimicking adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 18: 485-7, 1999.
18. Osone S, Morimoto A, Tsutsui J, Kano G, Todo S, Sugimoto T: Systemic juvenile idiopathic arthritis mimics multicentric Castleman's disease. *Clin Rheumatol* 22: 484-6, 2003.
19. Hosaka S, Kondo H: Three cases of Castleman's disease mimicking the features of collagen disease. *Ryumachi* 34: 42-7, 1994 (Abstract - artigo em japonês)
20. Somdas MA, Ketenci I, Bicer S, Senturk M, Guney E: Castleman's disease as an unusual neck mass: case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113: 459-61, 2004.
21. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al: The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 85: 706-17, 1999.
22. Iyonaga K, Ichikado K, Muranaka H, Fujii K, Yamaguchi T, Suga M: Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide. *Intern Med* 42: 182-6, 2003.
23. Rodriguez SH, Buchaca FE, Machado PI, Perez RG, Perez CD: Castleman's disease. Review of five cases. *An Med Interna* 22: 24-7, 2005.
24. Arranz R, Montesinos C, Lopez BM, Acevedo A, Fernandez RJM: Castleman's disease: description and comments on 3 cases. *Med Clin (Barc)* 103: 620-2, 1994
25. Wu SL, Li JX, Chen HM: A clinicopathological study of 8 cases of Castleman's disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 33: 179-82, 1994. Abstract. Artigo em Chinês.
26. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM: Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 5: 525-30, 1992
27. Jeon YK, Paik JH, Park SS, et al: Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol* 57: 1052-6, 2004.
28. Peterson BA, Frizzera G: Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 20: 636-47, 1993.
29. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 3: 1202-16, 1985.
30. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H: Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 16: 162-72, 1985.