

## DOENÇA DE CASTLEMAN: RELATO DE DOIS CASOS

GALLINA, Angela Zancanaro<sup>1</sup>  
BARROS, Raquel Bom-Ami<sup>2</sup>  
MAGNAGNAGNO, Odirlei Antônio<sup>3</sup>  
URNAU, Meide Daniele<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A Doença de Castleman é uma patologia linfoproliferativa rara e benigna que se comporta clinicamente como uma patologia maligna. Ela pode ser classificada clinicamente como unicêntrica ou multicêntrica, e também pode ser subdividida pela forma histológica como hialina-vascular, plasmocítica ou mista. A forma multicêntrica é mais agressiva e sintomática, sendo ela tratada, geralmente, com uso de quimioterápicos ou imunomoduladores e rituximab. Essa variante mais agressiva pode estar associada ao desenvolvimento de sarcomas de Kaposi, linfomas de Hodgkin ou linfomas de alto grau. O objetivo do estudo visa realizar revisão bibliográfica, descrever os prontuários médico de duas pacientes com doença de Castleman multicêntrica, além de comparar os sinais/sintomas e tratamentos prescritos nos casos com o que a literatura preconiza. **Desenvolvimento:** Duas pacientes do sexo feminino, 45 e 51 anos, com sintomas e sinais típicos da doença e posteriormente confirmados com exame imuno-histoquímico. A primeira realizou CHOP, talidomida e tocilizumab, enquanto que para a segunda foram prescritos CHOP, rituximab, feito esplenectomia e encaminhada para tratar endocrinopatias. **Considerações finais:** Analisando a evolução das pacientes diante dos tratamentos utilizados, justifica-se a importância da divulgação e estudo de casos semelhantes. Além da importância do acompanhamento para avaliar a evolução da doença, assegurando qualidade de vida e reduzindo mortalidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Castleman. Multicêntrica. Linfadenopatia. Hepatoesplenomegalia. Tratamento.

### CASTLEMAN'S DISEASE: REPORT OF TWO CASES

### ABSTRACT

**Introduction:** Castleman's disease is a rare and benign lymphoproliferative disorder that behaves clinically as a malignant disease. It can be classified clinically as unicentric or multicentric, and may also be subdivided by the histological form as hyaline-vascular, plasmacytic or mixed. The multicentric form is more aggressive and symptomatic; it is usually treated with chemotherapeutic agents or immunomodulators and rituximab. This more aggressive variant may be associated with the development of Kaposi's sarcomas, Hodgkin's lymphomas, or high-grade lymphomas. The aim of the study was to carry out a literature review, to describe the medical records of two patients with Castleman's disease and to compare the signs / symptoms and treatments prescribed in the cases with which the literature recommends. **Development:** Two female patients, 45 and 51 years old, with symptoms and signs typical of the disease and later confirmed by immunohistochemical examination. The former performed CHOP, thalidomide and tocilizumab, while for the second, CHOP, rituximab, splenectomy and refer to treat endocrinopathies were prescribed. **Final considerations:** Analyzing the evolution of patients before the treatments used, the importance of the disclosure and study of similar cases is justified. In addition to the importance of follow-up to evaluate the evolution of the disease, ensuring quality of life and reducing mortality.

**KEYWORDS:** Castleman's disease. Multicentric. Lymphadenopathy. Hepatosplenomegaly. Treatment.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (CEFAG). E-mail: [angela\\_zg10@hotmail.com](mailto:angela_zg10@hotmail.com)

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (CEFAG). E-mail: [raquelbomamibarroso@outlook.com](mailto:raquelbomamibarroso@outlook.com)

<sup>3</sup> Professor Orientador do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (CEFAG). Graduação em Administração pela União Educacional de Cascavel (2003). Mestre em Administração pela PUC/RS. Especialista em Gestão Hospitalar e especialista em Docência do Ensino Superior pelo Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [odirlei@fag.edu.br](mailto:odirlei@fag.edu.br)

<sup>4</sup> Médica coorientadora especialista em Hematologia e Hemoterapia no Hospital de Câncer UOPECCAN – Cascavel/PR. E-mail: [meide.rs@terra.com.br](mailto:meide.rs@terra.com.br)

## **1. INTRODUÇÃO**

A doença de Castleman (DC) é rara e benigna que se comporta clinicamente como uma patologia maligna, sendo caracterizada por uma proliferação anormal do tecido linfoide (MIRANDA *et al.*, 2013). Conforme Andrade *et al.* (2014), há diversas formas de denominá-la como hiperplasia angiofolicular linfoide, hiperplasia nodular gigante, hamartoma linfoide, angiomatose linfoide, entre outros nomes que demonstram a relativa incerteza quanto a sua etiologia e patogênese.

A doença pode ser classificada de 3 formas histo-patológicas. A variante histológica hialino-vascular está associada em 90% dos casos com a forma localizada. A plasmótica é encontrada em 80-90% das doenças de Castleman multicêntrica. Há também a forma mista, mais rara, que apresenta características hialino-vascular e plasmótica (ANDRADE *et al.*, 2014).

É importante ter o conhecimento das duas formas clínicas da doença, localizada ou multicêntrica (mais incomum), porque a conduta de tratamento baseia-se nessa classificação. A forma localizada normalmente apresenta nódulo mediastinal, acomete adultos jovens e frequentemente é assintomática. Já a forma multicêntrica apresenta adenopatia múltipla e caracteriza-se por ter vários sintomas, sendo mais comum a febre, sudorese noturna, fadiga, náuseas, vômitos, anorexia e perda ponderal (MENDONÇA *et al.*, 2008).

Para Rahman e Al-Amri (2012), a doença multicêntrica pode apresentar quadro de derrame pleural ou pericárdico, hepatoesplenomegalia, ascite, alterações cutâneas como pênfigo paraneoplásico e rash cutâneo ou até mesmo síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e manifestações cutâneas).

Para fazer o diagnóstico definitivo é necessária a realização da biópsia do nódulo linfático e por vezes imuno-histoquímica, já que a doença de Castleman (DC) pode comporta-se de forma muito semelhante aos timomas e linfomas. Pela DC ser muito parecida com outros distúrbios linfoproliferativos que é fundamental inclui-la no diagnóstico diferencial (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Quanto ao tratamento, a forma localizada da DC apresenta uma resposta curativa na maioria dos casos tratados com excisão cirúrgica e a radioterapia pode ser uma alternativa efetiva aos pacientes que apresentam alto risco cirúrgico (OLIVEIRA *et al.*, 2005; ZHOU *et al.*, 2012). Conforme Andrade *et al.* (2014) e Zhou *et al.* (2012), as combinações CHOP ou CVAD podem ser a melhor linha de escolha para o tratamento da DC com manifestações sistêmicas severas. A melhor opção de tratamento para pacientes com doença de Castleman multicêntrico associado à infecção por HHV-8 é com ganciclovir, interferon-alfa ou rituximab. Para Zhou *et al.* (2012), a

corticoterapia pode ser usada na DC multicêntrica, reservado apenas nos casos mais agudos da doença.

Esse estudo tem a intenção de relatar os casos de duas pacientes diagnosticadas com doença de Castleman multicêntrica hialino-vascular, apresentar uma revisão bibliográfica sobre a doença, além de comparar os sinais/sintomas e tratamento prescrito nos casos com o que a literatura preconiza. Visto que é uma patologia incomum, esses relatos contribuirão clinicamente e bibliograficamente para o conhecimento científico.

## 2. METODOLOGIA

O relato trata-se de uma pesquisa aplicada, qualitativa e descritiva realizada de maneira retrospectiva, sendo a coleta de dados realizada através da análise dos prontuários de duas pacientes da UOPECCAN Cascavel/PR. A técnica bibliográfica teve como base científica artigos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE e SCIELO, dos últimos 12 anos, bem como literaturas atualizadas que descrevem a citada patologia.

Ressalta-se que o presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Teve-se o cuidado de proteger o participante e evitar qualquer risco que o estudo pudesse causar.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

A doença de Castleman (DC) é uma desordem linfoproliferativa rara e histologicamente benigna que pode apresentar-se de forma agressiva ou associada a outras doenças. A doença pode ser denominada de diversas formas como hiperplasia angiofolicular linfóide, hamartoma linfoide, angiomatose linfoide, linfoma gigante benigno e linforeticuloma folicular (OLIVEIRA *et al.*, 2005; ANDRADE *et al.*, 2014).

Basnayake *et al.* (2017) relata que a doença foi descrita pela primeira vez pelo patologista Benjamin Castleman, em 1956, após verificar adenopatias mediastínicas solitárias em uma série de pacientes. Apenas em 1978 que foi reconhecida a forma multicêntrica da doença. Atualmente, sabe-se que a doença pode afetar múltiplas regiões, sendo mais comum o tecido linfático (70% mediastino, 15% no pescoço e 15% em abdômen e pelve) e sítios extra linfáticos como pulmões, fígado, baço, laringe, fígado, glândulas parótidas, pâncreas, meninges e músculos.

Conforme Oliveira *et al.* (2005) e Andrade *et al.* (2014), não há consenso sobre a etiologia e patogênese da doença. Algumas hipóteses foram criadas, como a falha na regulação imunológica que permite a produção excessiva de interleucina 6 - citocina com efeito pleiotrópico sobre o sistema imune e hematopoiese. Outra explicação é que a estimulação crônica pelos antígenos associados a infecção viral, principalmente herpes vírus tipo 8 (HHV-8), Epstein-Baar e vírus da imunodeficiência humana (HIV) no qual provocam uma hiperplasia linfóide reativa. Andrade *et al.* (2014) ainda relata que a proliferação de células B e a vascularização da DC ocorrem pela produção local de IL-6 e pela atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A IL-6 é uma citocina multifuncional produzida nas células B, células T, fibroblastos, monócitos e células endoteliais. Essa citocina estimula a proliferação das células B e T, pode estimular as células hematopoiéticas e induz a secreção do hormônio peptídeo hepcidina, pelo fígado, que gera uma má absorção e utilização do ferro na qual pode desencadear um anemia em doenças crônicas (RAHMAN e AL-AMRI, 2012).

A doença de Castleman pode ser classificada clinicamente em 2 tipos: localizada (90% dos casos) ou multicêntrica (10%). Além disso, subdivide de forma histo-patológica em: variante hialino-vascular ou chamada de angiofolicular, variante de células plasmáticas ou ainda em forma mista (YAMASHITA *et al.*, 2006; MENDONÇA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2014).

Talat e Schulte (2011) descrevem uma classificação baseada nas intercorrências e evidências identificadas nos três predomínios de fenótipos da doença de Castleman em pacientes com HIV negativo. A classe I é representada pela DC unicêntrica hialino-vascular; classe II pela unicêntrica de células plasmáticas ou doença patológica mista ou ainda pela multicêntrica hialino-vascular; classe III é a doença multicêntrica de células plasmáticas; classe IV inclui apenas os paciente HIV positivos com DC multicêntrica com variante de células plasmáticas.

A forma unicêntrica ou localizada caracteriza-se por apresentar uma massa solitária comumente em mediastino (60-75%), pescoço (20%) ou com menor frequência em pulmão, axila e intra-abdominal. Essa forma de apresentação geralmente acomete adultos jovens, não há predominância de sexo, a clínica será definida pelo tamanho e localização da adenopatia na qual pode gerar sintomas como tosse crônica, dispneia e dor decorrente a compressão de estruturas, entretanto a sintomatologia é ausente em 51% dos casos (MENDONÇA *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2015). Conforme Soumerai *et al.* (2014), não há associação com HIV ou HHV-8.

Segundo Oliveira *et al.* (2005) e Mendonça *et al.* (2008), a forma multicêntrica é composta por múltiplas adenopatias que habitualmente acometem vários órgãos e geram sintomas sistêmicos. Tipicamente os pacientes com essa forma da doença estão com 50 a 60 anos ou são portadores de imunodeficiência, principalmente síndrome da imunodeficiência adquirida, e apresentam uma

sobrevida em torno de 29 meses. Lee *et al.* (2015) relata que a multicêntrica pode acometer pacientes mais jovens quando portadores de HIV e é predominante no sexo masculino (50 – 65%).

Para Zhou *et al.* (2012) e Rahman e Al-Amri (2012), os sintomas mais comuns da forma multicêntrica são: febre, sudorese noturna, fadiga, náuseas, vômitos, anorexia e perda ponderal. Além disso, pode haver quadro de derrame pleural ou pericárdico, hepatoesplenomegalia, ascite, alterações cutâneas como pênfigo paraneoplásico e rash cutâneo ou até mesmo síndrome de POEMS – polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamapatia monoclonal e alterações na pele.

Laboratorialmente a doença multicêntrica pode apresentar trombocitopenia, anemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e aumento do VHS (MENDONÇA *et al.*, 2008). Para Basnayake *et al.* (2017), as manifestações renais são incomuns, porém a DC pode resultar em amiloidose, doença de lesão mínima, glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomerulonefrite membranosa e nefrite intersticial. Pacientes com lesão glomerular e insuficiência renal podem apresentar albuminemia, proteinúria, hematúria e hipertensão.

Além disso, Yamashita *et al.* (2006, p. 176) diz que “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)”. Rahman e Al-Amri (2012) acrescentam que 75% dos pacientes com HIV e 13% dos HIV negativos com DC multicêntrica têm ou irão apresentar Sarcoma de Kaposi no decorrer da doença.

Conforme Murinello *et al.* (2011), variante histológica hialino-vascular ou angiofolicular está associada em 90% dos casos com a forma localizada. De acordo com Oliveira *et al.* (2005) e Andrade *et al.* (2014), essa variante apresenta-se como inúmeros folículos germinativos que podem variar seu tamanho de pequeno a médio nos linfonodos, sendo envolvidos por tecido hialino e proliferação vascular inter folicular. Além disso, a zona do manto é circundada concentricamente por linfócitos que geram uma aparência de “casca de cebola”

A variante plasmática é encontrada em 80-90% das Doenças de Castleman multicêntrica. Essa forma histológica apresenta centros germinativos hiperplásicos com grande plasmocitose nas zonas inter foliculares e tem menor vascularização comparada a forma hialino-vascular (MENDONÇA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2014).

Já a terceira forma histológica é a mista que apresenta características hialino-vascular e plasmática. Essa variante é mais rara e representando apenas 2% dos casos de doença de Castleman (ANDRADE *et al.*, 2014).

A radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser úteis para localizar a doença de Castleman. A DC e o linfoma são indistinguíveis

pela radiografia e clínica, por isso há necessidade de biópsia (MENDONÇA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2014). Conforme Rahman e Al-Amri (2012), na TC de abdômen em pacientes com DC multicêntrica pode ser visível linfadenopatia difusa, hepatoesplenomegalia, ascites e espessamento do retroperitônio.

Para fazer o diagnóstico definitivo é necessária a realização da biópsia do nódulo linfático. Além disso, a imuno-histoquímica às vezes é necessária, porque alguns timomas e linfomas apresentam aspectos anatomopatológicos semelhantes à DC. Portanto, a associação da biópsia com a histologia e imuno-histoquímica do gânglio permite a realização do diagnóstico diferencial de outras linfadenopatias (OLIVEIRA *et al.*, 2005; MENDONÇA *et al.*, 2008).

De acordo com Andrade *et al.* (2014), a diferenciação entre as formas unicêntrica e multicêntrica pode ser realizada pelo exame hematológico completo, testes de função hepática, proteína C reativa, além de exames de imagem como a radiografia e a TC de linfadenopatia cervical, torácica, abdominal e pélvica.

A forma localizada da DC apresenta uma resposta curativa na maioria dos casos tratados com excisão cirúrgica. A taxa de recidiva é baixa, mas mesmo assim há necessidade de acompanhamento a longo prazo devido ao risco de desencadear um linfoma não-Hodgkin. A radioterapia pode ser uma alternativa efetiva - taxa de resposta maior que 72% - aos pacientes que apresentam alto risco cirúrgico ou ressecção cirúrgica incompleta (OLIVEIRA *et al.*, 2005; ZHOU *et al.*, 2012).

Na DC multicêntrica sintomática, a ressecção cirúrgica de nódulos linfáticos ou a esplenectomia podem ser indicados para melhorar o quadro clínico do paciente, embora alguns progressos sejam transitórios (RAHMAN e AL-AMRI, 2012).

Para Mendonça *et al.* (2008), o corticoterapia prolongada em altas doses pode ser usada na DC multicêntrica para ter a remissão duradoura e amenizar os sintomas. Porém Zhou *et al.* (2012) relata que o uso de corticoide a longo prazo vem sendo associado ao aumento do risco de infecções bacterianas potencialmente fatais e acrescenta que esse tratamento deve ser reservado apenas nos casos mais agudos da doença.

As combinações CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona) ou CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona) são consideradas as melhores linhas de escolha para o tratamento da DC com manifestações sistêmicas severas. Quando utilizada as quimioterapias combinadas, o paciente deve ser monitorado constantemente devido ao alto risco de infecções (RAHMAN e AL-AMRI, 2012).

Outras opções de tratamento são os diferentes imunomoduladores. O interferon-alfa inibe a sinalização via *down-regulation* do receptor de IL-6, além de inibir a replicação do HHV-8 (herpes

vírus humano) e *up-regulation* do HLA (antígeno leucocitário humano) classe I expresso em células infectadas pelo HHV-8. O ácido retinóico apresenta um efeito anti-proliferativo e diminui a sinalização de células dependentes do IL-6. A talidomida diminui a produção de IL-6 e tem propriedade anti-angiogênica (RAHMAN e AL-AMRI, 2012).

Para Rahman e Al-Amri (2012), os anticorpos monoclonais também são imunomoduladores que podem ser usados na doença de Castleman. O tocilizumabe age bloqueando o receptor de interleucina-6 e conseqüentemente aliviando os sintomas constitucionais e reduzindo a linfadenopatia. O siltuximabe, conforme Soumerai *et al.* (2014), é um anticorpo monoclonal quimérico que inibe a ligação da IL-6 aos receptores, sendo indicado aos pacientes com DC multicêntrica e negativo para HIV e HHV-8.

As melhores opções de tratamento para pacientes com DC multicêntrico associado à infecção por HHV-8 são o ganciclovir (terapia antiviral), interferon-alfa ou rituximab (ZHOU *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2014).

A monoterapia com rituximab, segundo Rahman e Al-Amri (2012), tornou-se promissora e primeira linha de escolha para o tratamento de DC multicêntrica associada ao HIV. Soumerai *et al.* (2014) relata que o rituximab também pode ser utilizado nos pacientes HIV-negativo com falha na resposta ou com recaída. O tratamento é realizado com infusão de 4 doses, semanalmente, de 375 mg/m<sup>2</sup> e pode ser necessário repetir o tratamento. Esse medicamento gera em um mês remissões clínicas e bioquímicas, incluindo de marcadores de inflamação aguda. O maior efeito colateral do rituximab é a exacerbação do Sarcoma de Kaposi.

Mendonça *et al.* (2008, p. 253) acrescenta “As principais causas de morte na forma multicêntrica são infecções, progressão para linfoma não Hodgkin ou sarcoma de Kaposi”.

## 4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.1 DESCRIÇÃO DOS CASOS

**Caso 1:** J. D., feminino, 45 anos, branca, auxiliar de produção, natural e residente de município do Paraná. Paciente veio encaminhada em setembro/2015 ao Hospital de Câncer Uopecan – Cascavel/PR por apresentar linfonomegalia cervical esquerda há 6 meses, associado com surgimento há 3 meses de nódulo em região axilar direita e inguinais bilaterais. Apresentava biópsia

realizada há 1 mês de lesão axilar realizada em Pato Branco-PR com laudo de processo linfoproliferativo atípico, padrão folicular.

Ao exame físico, bom estado geral, corada, hidratada e afebril. Sem alterações cardíacas e pulmonares. Abdômen globoso, flácido e indolor, com baço palpável 1 cm abaixo do rebordo costal esquerdo e fígado não palpável. Linfonodo de 0,8 cm palpável em região pré auricular direita e outro de 2 cm palpável em região inguinal direita, ambos móveis, fibroelásticos e indolores a palpação. Na mamografia não houve alterações.

Após 60 dias, paciente evoluiu com emagrecimento de 12 kg, astenia, sudorese, vômitos, febre diária (não aferida). Ao exame físico, com linfonodomegalia cervical esquerda, axilar esquerda e inguinal bilateral. Realizado linfadenectomia com anatomopatológico evidenciando hiperplasia linfoide reacional e imuno-histoquímico evidenciando doença de Castleman forma hialino-vascular. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax com mínimo derrame pleural bilateral, pequeno derrame pericárdico e múltiplas linfonodomegalias cervicais. A TC de abdômen apresentou hepatoesplenomegalia, múltiplas adenomegalias retroperitoniais, pélvicas e inguinais, com ascite de pequeno volume. Exames laboratoriais: anti-HIV e anti-HCV negativos, sorologia para citomegalovírus (CMV) IgG reagente e IgM negativo, toxoplasmose IgG reagente. Eletroforese proteínas com picos policlonais. Hemoglobina: 7,0 g/dL (VR: 12-15), plaquetas: 42.900/mm<sup>3</sup> (VR: 150.000 – 450.000 mm<sup>3</sup>), sem demais alterações.

Realizado 6 sessões de CHOP (Ciclofosfamida 1332g IV, Doxorrubicina Fauldoxo 88mg, Vincristina 2mg e Prednisona 20mg 5cp VO/dia por 4 dias) a cada 3 semanas. Paciente apresentou melhora sintomática, laboratorial e com remissão no número e tamanho das linfonodomegalias após quimioterapia.

Em outubro/2016, a paciente referiu tosse seca, vômitos, febre esporádica, cefaleia intensa e sente-se edemaciada em hemiface esquerda. Ao exame físico, demonstrou aumento no número de linfadenomegalias e exames laboratoriais com redução da hemoglobina e do hematócrito, trombocitose. A paciente foi internada para tratamento de septicemia por *S. aureus* MRSA com vancomicina. Após 1 mês, apresentava progressão da doença, piora das transaminases e com manutenção do estado geral, assim foi prescrito CTD oral (Dexametasona pulso 40mg semanal, talidomida 100mg por dia aumentando para 200mg/dia, se tolerado, e ciclofosfamida 500 mg/semana) até chegada da Tocilizumab solicitado por ordem judicial.

Nos 3 meses subsequentes a paciente evoluiu com astenia, anorexia, emagrecimento, lombalgia e piora da sudorese noturna. Exames físico com linfonodomegalia supraclavicular de 4cm, abdômen ascítico, aumento do volume em região esternal mediana. Exames laboratoriais com hemoglobina 7,9 g/dL, plaquetas: 479.000/mm<sup>3</sup> e LDH de 1499 U/L (VR: 200-480 U/L).



Em fevereiro/2017, iniciou o uso de tocilizumab 560mg EV a cada 2 semanas, além de que foi prescrito gabapentina 300mg de 12/12 horas para neuropatia e transfundido 1 concentrado de hemácias antes da quimioterapia.

Através de busca ativa pelo hospital, uma familiar declarou que a paciente tinha ido a óbito em domicílio. Não há informações sobre causa e data do óbito.

**Caso 2:** R. F. C., feminino, 51 anos, branca, operadora de produção, residente no Mato Grosso. A paciente veio encaminhada em janeiro/2014 ao Hospital de Câncer Uopecan – Cascavel/PR por apresentar linfonodomegalias cervicais há 4 anos, sem aumento de tamanho e adenomegalia abdominal a esquerda, porém assintomática. História pregressa de hipertensão arterial e hepatite B tratada há 14 anos.

Ao exame físico, sem alterações abdominais, respiratórias e cardíacas. Apresentava linfonodomegalias cervicais maiores que 1 cm, axilares e inguinais, além de fígado palpável com 2 polpas digitais abaixo do rebordo costal direito. Em urotomografia apresentava hepatoesplenomegalia, ascite de pequeno volume e linfadenomegalias. Exame laboratorial com hemoglobina de 10,7 g/dL; HCV, HIV e HHV-8 negativos; HBSAg negativo e antiHbs >1000; FAN reagente 1/80 nuclear pontilhado fino. Sem demais alterações.

Ao anatomopatológico de biópsia linfonodal, apresentava hiperplasia linfoide reacional e ausência de linfonodos atípicos em amostra. Ao exame imunohistoquímico, imunorreações positivas aos anticorpos: Bcl-2, Kappa, IgM, PAX-5, CD-20 focal, CD-23 e lambda, assim evidenciando doença de Castleman multicêntrica hialino-vascular.

Em março/2014, iniciou a quimioterapia combinada de CHOP, realizada a cada 3 semanas, sendo a oitava e última sessão em agosto/2014. Houve melhora das adenomegalias após o início do tratamento, porém apresentando candidíase oral com melhora ao uso de nistatina em suspensão oral.

Em USG abdominal (setembro/2014), apresentava hepatoesplenomegalia e ascite de pequeno volume. Derrame pleural bilateral de pequeno volume demonstrado em radiografia de tórax. Ao exame físico, adenomegalias cervicais bilaterais palpáveis com cerca de 1,8 cm; baço palpável 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo e fígado a 4 cm abaixo do rebordo costal direito.

Em maio/2015 e meses subsequentes, a paciente referiu distensão abdominal e anasarca que melhoraram após iniciar o uso de diurético. A USG abdominal realizada em outubro/2015 apresentou moderada ascite e mantida a hepatoesplenomegalia. Na endoscopia digestiva alta foi visualizado varizes esofagianas e gastropatia congestiva moderada a intensa.

A paciente foi mantida em acompanhamento e em videocolonoscopia (11/4/16) evidenciou edema e enantema intenso ao nível do cólon sigmoide. Em USG abdominal, apresentava discreta

hepatomegalia, veia porta dilatada, esplenomegalia, ascite em média quantidade e derrame pleural discreto.

Em maio/2016, foi realizado esplenectomia com anatomopatológico de baço pesando 857g, medindo 16 x 12 x 9 cm, com a cápsula lisa e esbranquiçada com desenho vascular evidente. Aos cortes, é constituído por tecido amolecido, homogêneo e finamente granuloso, tendo meio áreas puntiformes e esbranquiçadas. Aderido acompanha fragmento irregular que mede 2 x 1,7 x 1 cm, constituído por tecido amolecido, granuloso e amarelado. Aderido 6 estruturas nodulares, encapsuladas que medem entre 0,6 cm e 1,4 cm de diâmetro, parcialmente encobertas por tecido lobulado e amarelado. O diagnóstico realizado foi de DC esplênico, além de apresentar a doença em linfonodos.

Após esplenectomia, paciente apresentava assintomática e exames laboratoriais com leucocitose (23.490/mm<sup>3</sup>) e trombocitose (plaquetas: 1.093.000/mm<sup>3</sup>). Sendo assim, prescrito prednisona de uso contínuo.

Em setembro/2016, paciente relatou astenia, diminuição da acuidade visual, zumbidos, polidipsia e tontura. O endocrinologista diagnosticou diabetes mellitus secundário ao uso de corticoide, hipotireoidismo subclínico e insuficiência de vitamina D, que após o início do tratamento com insulina NPH, depura (500UI/gota) 5 gotas/dia e sinvastatina, a paciente referiu melhora dos sintomas.

Em novembro/2016, a paciente começou o uso do rituximab 700mg EV semanal por 4 semanas e continuou o uso da prednisona. Foi prescrito mais 4 sessões em abril/2017.

Em maio/2017, paciente estava assintomática e estável. Na TC abdominal de controle apresentou discreto aumento de linfonodos abdominais, mantendo ascite de pequeno volume. Por morar longe, a paciente é mantida com acompanhamento de exames trimestrais e TC semestralmente.

## 4.2 DISCUSSÃO

Esse estudo visou a descrição de dois casos de pacientes que apresentam uma doença rara e com a forma menos comum - multicêntrica (10% das doenças de Castleman). Conforme YAMASHITA *et al.* (2006), a variante histológica plasmática é encontrada em 80-90% das DC multicêntrica, porém as pacientes apresentam a forma hialino-vascular que é mais comum na doença unicêntrica.

Oliveira *et al.* (2005), Mendonça *et al.* (2008) e Lee *et al.* (2015) descrevem que a média de idade dos pacientes com a patologia multicêntrica é entre 50 a 60 anos e pode ser mais jovem quando associado aos portadores de HIV, além de ter uma predominância no sexo masculino. No entanto, os casos relatados no trabalho são de duas pacientes do sexo feminino, mais jovens (45 e 51 anos) e não apresentando associação com o vírus da imunodeficiência humana.

A sintomatologia e quadro clínico do caso 1 foi semelhante ao descrito por Zhou *et al.* (2012) e Rahman e Al-Amri (2012) para a doença, apresentando perda ponderal, febre, sudorese, vômitos, fadiga e linfonodomegalias difusas. Os exames complementares demonstraram derrame pleural e pericárdico, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, ascite de pequeno volume, além de que tinha anemia, trombocitopenia e picos policlonais na eletroforese de proteínas, como relatados por Mendonça *et al.* (2008) e Rahman e Al-Amri (2012).

O caso 1 apresentava manifestações sistêmicas severas e com rápida evolução, sendo assim realizado o tratamento com quimioterapia combinada de CHOP em 6 sessões, conforme preconiza a bibliografia e descrita por Rahman e Al-Amri (2012). Posteriormente, evoluiu com piora do quadro clínico, trombocitose, aumento do LDH, neuropatia e mantendo anemia.

Em seguida, a paciente do caso 1 foi mantida com dexametasona, imunomodulador talidomida e ciclofosfamida até a chegada do medicamento tocilizumab que é um dos principais anticorpos monoclonais utilizados na doença de Castleman, além de concentrados de hemácias indicado pela anemia severa. Embora estivesse em uso correto das medicações preconizadas na literatura, a paciente veio a óbito em domicílio – sem causa conhecida pelo serviço médico da Uopecan.

Já o caso 2 era assintomático, mas apresentava alterações como linfonodomegalias disseminadas, hepatoesplenomegalia, ascite, derrame pleural mínimo, além de anemia e FAN reagente 1/80 nuclear pontilhado fino, assim como citado nas referências bibliográficas.

Para o caso 2 também foi prescrito a quimioterapia combinada de CHOP em 8 sessões, evoluindo bem ao tratamento e o único efeito colateral foi candidíases orais que melhoravam com nistatina. Posteriormente, verificou presença de varizes esofagianas, gastropatia congestiva moderada a intensa, edema e enantema intenso ao nível do cólon sigmoide, ascite e derrame pleural discreto.

Embora Rahman e Al-Amri (2012) relatem que a resseção cirúrgica não é a principal indicação na forma multicêntrica e que a esplenectomia permite apenas um progresso transitório, no caso 2 apresentado foi realizado a cirurgia de remoção do baço com DC que permitiu melhora sintomática.

A paciente do caso 2 evoluiu com endocrinopatias – diabetes mellitus, hipotireoidismo subclínico – assim como descrito pelo Zhou *et al.* (2012) e manteve algumas linfonodomegalias e ascite de pequeno volume. Como Soumerai *et al.* (2014), o rituximab pode ser utilizado nos pacientes HIV-negativo com falha na resposta ou com recaída, como no caso da paciente. Com isso, a conduta foi de realizar 4 sessões de rituximab que posteriormente foi indicado mais 4 sessões. A paciente foi mantida em acompanhamento semestral com hematologista e com endocrinologista.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A doença de Castleman é uma patologia rara e benigna gerando desordem linfoproliferativa e pode manifestar-se de forma agressiva ou associada a outras doenças. Ainda não há um consenso sobre a etiologia e patogênese da doença.

Por meio dos casos relatados, observou-se que as pacientes apresentavam a clínica e exames laboratoriais condizentes com a DC multicêntrica, porém eram mais jovens que a média de idade descrita na literatura, além de serem do sexo feminino que é incomum ser acometido pela doença.

O diagnóstico correto e uma conduta terapêutica apropriada para cada paciente é fundamental para o controle dos sintomas e evitar que desenvolva complicações clínicas. As melhores linhas de tratamento para a DC sistêmica severa são com as combinações CHOP ou CVAD, porém elas aumentam o risco de infecção, por isso a importância do acompanhamento médico.

O seguimento com hematologista é importante para avaliação seriada do paciente em relação à clínica e alteração laboratoriais. Além disso, pode ser necessário o seguimento conjunto com outras especialidades médicas como por exemplo a endocrinologia, pois a patologia pode evoluir com endocrinopatias, ou gastroenterologia.

O presente trabalho revela a importância de manter o acompanhamento da paciente do caso 2 e avaliar a evolução da patologia pelo fato de que 13% dos HIV negativos com DC multicêntrica apresentam ou irão desenvolver Sarcoma de Kaposi no decorrer da doença, além do risco de evoluir para linfomas de Hodgkin ou de alto grau. Com isso, assegura a melhor qualidade de vida e reduz a taxa de mortalidade.

## **REFERÊNCIAS**

ANDRADE, N. A.; FONSECA, A. S.; MAGALHÃES, F. M.; FIGUEIREDO, L. P.; AZEVEDO, A. C. A. Doença de Castleman Cervical: relato de três casos. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, n. 58 (1), p. 61-64, jan.-mar. 2014.

- BASNAYAKE, B. M. D. B.; WAZIL, A. W. M.; KANNANGARA, T.; RATNATUNGA, N. V. I.; HEWAMANA, S.; AMEER, A. M. Multicentric Castleman disease of hyaline vascular variant presenting with unusual systemic manifestations: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, n.11, p. 135-138, mai. 2017.
- LEE, H. J.; JEON, H. J.; PARK, S. G.; PARK, C. Y. Castleman's disease of the spleen. **World Journal of Gastroenterology**, n. 21 (5), p. 1675-1679, fev. 2015.
- MENDONÇA, C.; RIOS, E.; SANTOS, A.; SILVA, P. S. Doença de Castleman – a propósito de um caso clínico. **Medicina Interna: Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, n. 4, p. 249-253, out.-dez. 2008.
- MIRANDA, F. A., FARIA, V. H. C., ARRUDA, G. V., SILVA, L. G. B. Radioterapia no tratamento da doença de Castleman localizada. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 39, p 116-118, 2013.
- MURINELLO, N.; MATOS, C.; NOGUEIRA, F. Doença de Castleman: Uma apresentação pouco frequente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 37, p. 129-132, 2011.
- OLIVEIRA, C. V. C.; GONÇALVES, C. E. F.; ALMEIDA, V. F. S.; OLIVEIRA, A. M. P.; PIMENTA, F. C. F. Doença de Castleman localizada abdominal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 27, p. 133-137, 2005.
- RAHMAN, I. S. A; AL-AMRI, A. M. Castleman disease. **The Korean Journal of Hematology**, vol. 47, n. 3, p. 163-177, 2012.
- SOUMERAI, J. D.; SOHANI, A. R.; ABRAMSON, J. S. Diagnosis and Management of Castleman Disease. **Cancer control**, vol. 21, n. 4, p. 266-278, out. 2014.
- TALAT, N.; SCHULTE, K. M. Castleman's disease: Systematic analysis of 416 patients from the literature. **The oncologist**, London, n. 16, p. 1316-1324, jul. 2011.
- YAMASHITA, T.; MATTOS, A. C.; FERREIRA, M. C. F.; ALVARENGA, M. Doença de Castleman: hiperplasia com aspectos de neoplasia. **Revista de Ciências Médicas, Campinas**, n. 15, p. 173-177, mar.-abr. 2006.
- ZHOU, N.; HUANG, C. W.; HUANG, C.; LIAO, W. The Characterization and Management of Castleman's Disease. **The Journal of International Medical Research**, n. 40, p. 1500-1588, jul. 2012.