

# Doença de Castleman

## Castleman disease

*Sara Leitão\**, *Rui Santos\*\**, *Emanuel Jesus\*\**, *Ar-sénio Santos\*\**, *Jorge Crespo\*\**, *Yvette Martins\*\*\**, *Nascimento Costa\*\*\*\**, *David Lopes\*\*\*\**, *Armindo Simões\*\*\*\*\**, *M.<sup>a</sup> José Julião\*\*\*\*\**, *Te-resa S. Silva\*\*\*\*\**, *Francisco Severo\*\*\*\*\**, *Ar-mando Porto\*\*\*\*\**

## Resumo

*Apresentam-se dois casos clínicos de doença de Castleman, situação rara e de difícil diagnóstico, um na forma multissistémica e outro na forma localizada, um na variante plasmocitária e outro na de tipo misto. Nos dois casos, o diagnóstico só foi possível por exame histológico. Salienta-se a grande variabilidade na sintomatologia e prognóstico, de acordo com a variante histológica e a forma de apresentação.*

**Palavras chave:** adenopatias, doença linfoproliferativa, doença de Castleman, interleucina-6

## Abstract

*We report two cases of Castleman disease, a systemic and a localized form. Diagnosis was based on the histological findings. The great variability in symptoms and prognosis, according to the histological variant and presentation form is emphasized.*

**Key words:** lymphadenopathy, lymphoproliferative disease, Castleman disease, interleukin-6

## Introdução

A doença de Castleman (DC), também denominada hiperplasia angiofolicular linfóide ou hiperplasia ganglionar de células gigantes, entre outras designações (cada uma traduzindo uma hipótese etiopatogénica<sup>1,2,3,4</sup> é uma

doença linfoproliferativa rara, de causa e patogenia desconhecidas, mas com alterações histológicas características. Classificada como doença linfoproliferativa atípica, em conjunto com a linfadenopatia angioimunoblástica, as linfoproliferações dos transplantados e as proliferações imunoblásticas policlonais, está na fronteira entre as adenopatias reactivas e os linfomas, situações com que se faz o diagnóstico diferencial<sup>5,6</sup>.

Descrita em 1921, por Symmers, só em 1954 foi reconhecida, por Castleman, como entidade independente com características e manifestações próprias, de acordo com a forma de apresentação mais frequente, a que chamou «hiperplasia dos gânglios linfáticos mediastínicos, simulando timoma»<sup>1,3,5,7</sup>. Trata-se de uma lesão tumoral única, em 70% dos casos intratorácica, frequentemente no mediastino anterior e do tipo hialino-vascular<sup>3</sup>. É quase sempre assintomática, sendo as principais manifestações condicionadas pelo efeito de massa. Em 1956, ao analisar 13 casos, Castleman completou a sua descrição incluindo a forma sistémica da doença, muito mais rara que a anterior (10 a 20% dos casos), habitualmente do tipo plasmocitário (80 a 90%), como lesão única ou conglomerado de lesões confinadas a uma região e em que as localizações extra-torácicas são mais comuns (retroperitoneu, mesentério, cadeias ganglionares superficiais, tecido muscular), embora não dominantes<sup>9</sup>. Uma forma intermédia ou mista, multicêntrica, com alterações histológicas de ambos os tipos, foi associada a sintomatologia multiorgânica mais grave e com pior prognóstico, com um terço dos doentes evoluindo para linfoma ou outra lesão neoplásica<sup>2,3,4,7,8,10</sup>.

Várias classificações foram propostas. As mais utilizadas são a de Keller (1972), que considera duas formas, hialino-vascular (HV) e de células plasmáticas ou plasmocitária (CP), e a de Flendrig (1969), que a divide em tipo I e II, o primeiro correspondendo à forma de CP de Keller e o segundo à HV. É também aceite por estes autores, como terceira possibilidade, a doença sistémica de tipo misto, anteriormente referida.

Sem predilecção por sexo ou raça, pode surgir em qualquer idade, verificando-se um pico de incidência entre os 10-40 anos, com as formas mistas habitualmente em idades mais avançadas<sup>1,3,4,7,8</sup>.

As manifestações sistémicas caracterizam-se pelo seu polimorfismo, podendo a sintomatologia dominante ser muito variável<sup>5,7,11</sup>. Na forma plasmocitária são comuns febre, sudorese, astenia e emagrecimento, enquanto na forma mista se encontram, além destes achados, linfadenopatia, poliserosite, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e manifestações reumatismais<sup>5,11,12</sup>. Um conjunto de alterações a que se deu o nome de síndrome de POEMS (Polineuropatia - Organomegalia - Endocrinopatia - proteína Monoclonal - Skin: manifestações cutâneas) foi recentemente descrita como fa-

\*Interna do Internato Complementar de Medicina  
 \*\*Assistente Hospitalar de Medicina  
 \*\*\*Interna do Internato Complementar de Pneumologia  
 \*\*\*\*Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra  
 \*\*\*\*\*Assistente Graduado de Hematologia  
 \*\*\*\*\*Assistente Hospitalar da UCIP  
 \*\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica  
 \*\*\*\*\*Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica  
 \*\*\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina  
 \*\*\*\*\*Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra  
 Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação em 15.11.95

zendo parte das manifestações próprias da DC de tipo misto, surgindo muitas vezes este síndrome de forma incompleta<sup>3,5,7,13</sup>. Laboratorialmente, são comuns anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e alterações da função renal e hepática<sup>1,2,3,9,11</sup>. Na variante de CP e tipo misto, é frequente a elevação sérica das gamaglobulinas e IL-6, parâmetros raramente alterados na HV. Caracteristicamente, estas alterações são de difícil controlo terapêutico, desaparecendo de forma rápida e irreversível após exérese cirúrgica da lesão principal<sup>1,3,12</sup>.

Os achados histológicos são a chave do diagnóstico, compreendem a presença de uma estrutura folicular linfóide, com folículos vascularizados, centrados por um vaso de parede hialina e rodeados por uma coroa de linfócitos maduros com característico aspecto em "bolbo de cebola"<sup>1,4,8</sup>; estão rodeados por tecido hipervascular com múltiplos capilares e arteríolas com adventícia hialinizada; entre estes vasos encontram-se plasmócitos, habitualmente IgG, IgM ou IgA, de carácter policlonal, e linfócitos T, predominando os T-supressores. Os centros germinativos têm histiócitos, agrupados em faixas ou pequenos maciços, de aspecto epitelióide<sup>1,2</sup>. As duas variantes distinguem-se pela prevalência destas alterações, sendo característica, na de CP, a presença de grandes folículos hiperplásicos, um infiltrado plasmocitário denso do estroma, pequeno número de linfócitos e rede capilar centro-folicular muito pouco desenvolvida ou ausente; na forma HV, pequenos folículos hialino-vasculares e escassez ou ausência do infiltrado plasmocitário do estroma que nunca tem o típico aspecto em toalha, e presença em maior número de linfócitos T; na forma mista, há condominância entre os dois tipos de alterações que são, no seu conjunto, menos exuberantes<sup>1,4,9</sup>. Estes achados não são específicos, pois alguns deles são encontrados na doença de Hodgkin, outros linfomas, SIDA e complexo com ela relacionado e reacção imunológica inespecífica, entre outras<sup>2,5,10</sup>. No diagnóstico diferencial com estas situações, a DC será um diagnóstico de exclusão<sup>5</sup>.

Apesar do que foi dito, trata-se de uma situação eminentemente benigna, cujo prognóstico depende não só do tipo histológico, mas, sobretudo, da forma de apresentação, com um espectro que vai de benigno e curável (formas localizadas passíveis de exérese cirúrgica), a maligno e rapidamente fatal (formas multissistémicas ou plasmocitárias em que não é possível a cirurgia)<sup>5,7,14</sup>.

### 1º caso

F.S.M., sexo masculino, 51 anos, casado, empregado industrial, natural e residente em Aveiro, foi internado nos H.U.C. no dia 12/10/93, para esclarecimento de formação peri-hepática com 10 anos de evolução.

Além de obstipação, não tinha outras queixas ou alterações. Dez anos antes, em ecografia abdominal de rotina, fora-lhe detectada massa peri-hepática de estrutura



**Fig. 1 - TAC abdominal - 1º caso - onde se identifica a massa peri-hepática**

homogénea, com 5 cm de diâmetro, com 3 adenopatias satélites; nos exames laboratoriais, apenas tinha VS elevada. O controlo clínico, laboratorial e imagiológico anual, incluindo TAC em 1987 (Fig.1), não encontrou outras alterações, apenas se registando elevação da VS. Não realizara qualquer terapêutica. Nos antecedentes pessoais, apenas fractura do joelho esquerdo em 1979, por acidente de trabalho; antecedentes familiares irrelevantes.

Ao exame objectivo, apresentava excelente estado geral e de nutrição, ponto doloroso à palpação abdominal profunda na transição epigastro-hipocôndrio direito, sem massas palpáveis ou outras alterações. O restante exame era normal.

Nos exames laboratoriais, as únicas alterações encontradas foram: VS 111mm, na 1ª hora, elevação policlonal de IgG, AcHbs, AcHbe e AcHbc positivo, com restantes marcadores de hepatite B e C negativos. Rx tórax, ECG e biópsia de medula óssea não apresentaram alterações. O cintigrama hepatoesplénico com Tc99m revelou hipoperfusão moderada do lobo hepático direito e esplenomegalia com áreas de hipofixação. O cintigrama com Ga-67, evidenciou uma zona de captação anómala na linha média abdominal logo abaixo do bordo hepático. A biópsia hepática mostrava alterações na zona acinar 3, tipo hipoperfusão de baixo grau. Na laparotomia exploradora foram encontrados vários nódulos duros, semelhantes a adenopatias, o maior com 6 x 5 x 4 cm, aderentes ao hilo hepático, bulbo duodenal, face inferior do lobo esquerdo do fígado e lobo caudado; o lobo esquerdo hepático apresentava-se atrofiado, discretamente nodular e com zonas endurecidas; havia esplenomegalia. A biópsia hepática mostrou ligeira dilatação sinusoidal e esteatose (20%) pericentrolobular. A massa de maior volume correspondia a uma formação tumoral bem delimitada, com espessa cápsula fibrosa, semelhante a gânglio linfático normal; tinha marcada hiperplasia folicular com centros germinativos volumosos de contornos nem sempre regulares; raras estruturas tipo folicular, com distribuição concêntrica dos linfócitos, centradas por vaso sanguíneo



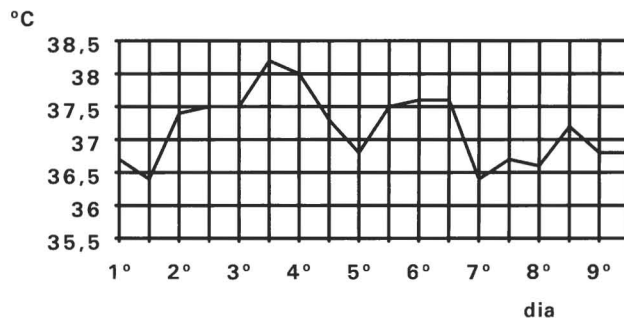
**Fig. 2 - Histologia do gânglio axilar - 2º caso. Imagem de um folículo com centro germinativo «epitelióide», rodeado por camadas concêntricas de pequenos linfócitos e intensa plasmocitose**

com proliferação de células endoteliais e deposição de material hialino — lesão hialino-vascular; na zona interfolicular, infiltrado plasmocitário muito intenso, em toalha, com numerosos corpos de Russel, pequenos linfócitos e discreta hiperplasia vascular. Nos plasmócitos foi encontrada expressão de IgG policlonal. **Conclusão:** doença de Castleman intrabdominal, na variante plasmocitária.

Não foi feita outra terapêutica. O doente continua em vigilância periódica, mantendo-se assintomático e com o mesmo estado geral 3 meses após a cirurgia.

### 2º caso

J.A.C.M., sexo masculino, 39 anos, solteiro, trabalhador da construção civil, natural e residente na Covilhã, foi internado nos H.U.C. no dia 17/08/94, por síndrome febril indeterminado.



**Fig. 3 - Gráfico de temperatura - 2º caso**

Dois meses antes do internamento, tivera febre elevada (38º-39ºC) de início súbito, que se manteve de forma irregular, acompanhada de arrepios e suores; astenia e cansaço fácil que se agravaram progressivamente até confinamento ao leito; mialgias e artralguas de tipo inflamatório, com envolvimento simétrico de grandes e pequenas articulações autolimitadas a poucos dias e, posteriormente, moimha dorso-lombar bilateral, inconstante, com períodos de exacerbação sugestivos de cólica renal. Ao 3º dia de doença, foi observado no Hospital Distrital da Covilhã e medicado com cotrimoxazol, sem resultado, sendo internado 1,5 meses depois por agravamento da sintomatologia e deterioração do estado geral. Os achados de anemia, derrame pleural bilateral e fosfatase alcalina elevada com VS de 100 mm na 1ª hora, motivaram a sua transferência para os H.U.C. Nessa altura, tinham já sido realizados reacção de Widal que apresentou título O de 1/80, Ag HBs e HIV 1 e 2 que foram negativos. Não houve referência a outra sintomatologia. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo, apresentava-se ansioso, com mau estado geral, emagrecido, pálido, cianosado, anictérico, apirético, com diminuição da pilosidade, frequência res-

### Quadro 1

#### Evolução dos resultados laboratoriais - 2º caso

	H.D.C.*	Med. III	UCIc Cortic.	Químio		Reint. 3/11	Deflazac 30/11	Alta 18/1/95
				Alta	6/10			
Dias inter.		2º	21º	43º	50º			
Hb	14,6	10,2	8,2	9,8	11,2	7,7	11,0	13,8
Leucóc.	8,9	12,5	20,7	3,0	7,0	7,9	7,1	9,1
Plaquetas	195.	223.	33.	63.	29.	9.	99.	260.
VS	30	-	72	9	-	-	26	19
PCR	-	-	22	Neg	-	5,8	Neg	Neg
T. prothr.	-	+1,9"	+2,9"	+1,2"	+0,7"	+1,4"	-0,3"	-0,3"
Fibrinog.	-	3,6	2,6	1,3	2,1	0,9	3,3	3,6
PDF	-	20	40	10	5	20	Neg	Neg
Creat.	-	2,1	5,8	0,6	0,7	2,7	1,0	1,1
Az. ur.	-	27	171	15	14	70	31	22
Prot. tot.	N	4,7	5,6	5,9	6,0	5,1	6,8	7,2
Album.	N	1,6	3,2	3,9	3,9	2,7	4,5	5,1
gGt	N	188	60	80	67	57	46	59
Fosf. alc.	360	435	161	155	127	78	73	70
Colest. t.	-	90	80	108	116	127	132	243
Triglic.	-	242	290	98	120	223	100	194

\*Hospital Distrital da Covilhã

piratória 32 ciclos/min, pulso 108 ppm, TA 130/80 mmHg, adenopatias em todas as cadeias periféricas (de 0,5 a 2 cm de diâmetro), duro-elásticas, móveis e indolores, muitas caries dentárias, orofaringe sem alterações. Havia edema da parede torácica e abdominal, derrame pleural bilateral livre, no 1/3 inferior, e taquicardia; o exame abdominal não mostrou outras alterações e o exame neurológico sumário foi normal.

Os exames complementares revelaram: anemia tipo inflamatório (Hb 10,2 g/dl), leucocitose 12.5G/L com fórmula leucocitária normal; hipoprotrombinemia 62%; ferro sérico diminuído com ferritina elevada; VS 72 mm na 1ª hora; proteína C reactiva 22; creatinemia 2,1 mg/dl, azoto ureico 27 mg/dl; hipoalbuminemia 1,6g/dl com globulinas normais:  $\gamma$ -GT e fosfatase alcalina 3xN, com transaminases e bilirrubina normais; hipoxemia (PO<sub>2</sub> 42 mmHg) com hipocapnia (PCO<sub>2</sub> 28 mmHg), pH 7,43. Foram negativos ou normais: teste de Coombs directo e indirecto, estudo de populações linfocitárias, estudo do complemento, intradermorreacção à tuberculina, hemoculturas, marcadores de hepatite B e C, SACE, VDRL, serologias várias incluindo HIV1 e 2, autoanticorpos e marcadores tumorais. Foram IgG positivo com IgM negativo as serologias para hepatite A, citomegalovírus, Epstein-Barr, herpes 1 e 2, rubéola e toxoplasmose. A análise sumária da urina foi normal; urocultura, coproculturas e exame parasitológico de fezes foram negativos.

A radiografia do tórax apresentava derrame pleural bilateral, ocupando o 1/3 inferior dos dois hemitórax; o ECG era normal, a ecografia abdominal revelou derrame peritoneal interansas e a TAC torácica e abdominal não revelou outras alterações.

A biópsia de medula óssea evidenciava marcadas alterações do estroma com reforço reticulínico, ectasia vascular e hemorragia intersticial; celularidade de 50%; alterações maturativas das três séries com predomínio de formas maduras e plasmocitose de 10%. A biópsia do gânglio axilar (Fig.2) encontrou polpa conservada, apresentando na zona interfascicular intensa plasmocitose com IgG citoplasmático, marcada proliferação vascular e imagens de *tipo Castleman* dos folículos - centros germinativos hialinizados ou com aspectos «epitelióides», exibindo frequentemente em seu redor pequenos linfócitos dispostos em camadas concêntricas, dando o aspecto em *bolbo de cebola*. Em raras células dispersas, interfoliculares e do centro folicular, havia também expressão de IgM k e . Conclusão: *gânglio linfático com imagens de tipo Castleman na variante plasmocitária*.

No início, foi instituída terapêutica com imipeneme, oxigénio, soros, albumina humana, acetilsalicilato de lisina e multivitaminas, mas o doente manteve-se febril (Fig.3), prostrado, ansioso e com agravamento progressivo do seu estado. Após introdução de naproxeno, ao 6º dia, ficou apirético (Fig.3), mas agravaram-se

(Quadro 1) a anemia e a leucocitose; surgiram trombocitopenia, hipofibrinogenemia, elevação dos produtos de degradação da fibrina, insuficiência renal oligoanúrica, anasarca e insuficiência respiratória grave, sendo necessárias ventilação assistida, drenagem torácica bilateral contínua e programa de hemodiálise com ultrafiltração. Após conhecimento do diagnóstico de DC e introdução de corticoterapia, verificou-se boa evolução, com «desmame» do ventilador, normalização da função renal e recuperação progressiva da autonomia. Todos os parâmetros tenderam para a normalidade (Quadro 1), à excepção da trombocitopenia e aparecimento de púrpura. Foram intercorrentes duas infecções urinárias - uma *por Candida tropicalis* e outra *por Enterococcus faecalis* - que responderam à terapêutica instituída. No 27º dia foi iniciada quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, epidoxorrubicina, prednisolona), com boa tolerância, mas sem melhoria significativa. O doente manteve-se autónomo, mas debilitado e emagrecido, com as mesmas adenopatias periféricas, petéquias nos membros. lâmina de derrame pleural à esquerda, trombocitopenia e alteração das provas hepáticas. Teve alta ao 45º dia de internamento, medicado com 32 mg de metilprednisolona e mantendo programa de quimioterapia.

Menos de um mês depois, foi reinternado em estado de caquexia, com pneumonia bilateral e insuficiência respiratória grave. Houve reaparecimento de toda a sintomatologia anterior, predominando a discrasia sanguínea (Quadro 1) com trombocitopenia - 9.000 plaquetas, tempo de protrombina prolongado, hipofibrinogenemia e elevação dos PDF, e agravamento da função renal. Instituída antibioterapia e aumentada a dose de metilprednisolona, verificou-se nova melhoria clínica e laboratorial com resolução da pneumonia, recuperação progressiva do estado geral e melhoria da função renal. Queixas de diplopia e diminuição da acuidade visual levaram ao diagnóstico de hemorragia macular bilateral, provável consequência das alterações da coagulação e hipertensão arterial (HTA), verificadas após o aumento da corticoterapia. A substituição da metilprednisolona por dose equivalente de deflazacort deve excelentes resultados com resolução da HTA, da intolerância à glicose e da retenção hídrica; o programa de quimioterapia foi abandonado e o doente teve alta, melhorado, ao 23º dia. Três meses após a alta, nove desde o início da sintomatologia, encontra-se em recuperação, com melhoria do estado geral, resolução das queixas oculares, desaparecimento das adenopatias, normalização da tensão arterial e de todos os parâmetros laboratoriais.

## Discussão

No 1º caso, com *massa retroperitoneal*, as hipóteses de diagnóstico consideradas não contemplaram a DC, pela sua raridade. A longa evolução e o excelente estado do

doente levaram à consideração de lesão benigna, como fígado acessório, ou de baixa malignidade como linfoma de baixo grau, tumor dos tecidos mesenquimatosos, dos nervos simpáticos e dos gânglios linfáticos. Foram ainda consideradas as neoplasias do pâncreas e das supra-renais. No 2º caso, com início súbito, degradação do estado geral e *poliadenopatias*, as hipóteses à entrada foram o linfoma de alto grau ou outra doença linfoproliferativa maligna, infecção micobacteriana ou fúngica disseminada (eventualmente associada a SIDA) e ainda as doenças do tecido conjuntivo, só sendo consideradas as hipóteses de linfadenopatia angioimunoblástica e DC após estabelecidas semelhanças com dois casos anteriormente conhecidos.

No 1º caso, a lesão foi, como é frequente, um achado em exame de rotina, mantendo-se estável ao longo de vários anos<sup>3,5,9</sup>; no segundo, dominou um quadro sistémico exuberante de predomínio inflamatório e rápida evolução. Em nenhum dos casos os exames realizados permitiram o diagnóstico definitivo, sendo necessário o exame histopatológico para sua concretização; de salientar que as doenças linfoproliferativas estão dependentes deste exame para confirmação de diagnóstico e que a suspeita clínica é uma orientação preciosa na interpretação dos resultados, não permitindo 1/3 das biópsias<sup>15</sup> ganglionares um diagnóstico de certeza. Nos nossos dois casos, foi encontrada a DC na variante de CP, não obstante só no segundo ter sido considerada essa hipótese de diagnóstico. De acordo com o descrito anteriormente, seria de esperar que na 1ª situação a doença surgisse na variante HV, já que a de CP, sobretudo com localização abdominal, é habitualmente acompanhada de sintomatologia sistémica mais ou menos exuberante; na 2ª, a gravidade do quadro, com lesão multicêntrica, tornava mais provável a forma mista da doença, hipótese posteriormente confirmada pela revisão do material histológico.

A diversidade clínica, laboratorial e imagiológica encontradas estão de acordo com o anteriormente descrito e têm sido alvo de múltiplas considerações e interpretações. Para alguns autores, apesar da semelhança histológica, as duas variantes representam manifestações distintas, dependentes da resposta do hospedeiro e sem qualquer relação entre si, mas, para outros, trata-se apenas de diferentes fases evolutivas da mesma afecção, que tendo o seu início na variante de CP ou «forma activa», com sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistémica e gânglios maciçamente infiltrados de plasmócitos, em que é ainda possível identificar áreas de estrutura normal, evolui ao longo do tempo para atrofia dos folículos, proliferação vascular e fibrose até à variante HV, «forma inactiva», em que predominam a ausência de sinais inflamatórios e gânglios completamente alterados sem vestígios da sua estrutura normal. O tipo misto seria apenas uma

fase intermédia da doença<sup>1,3,8,16</sup> e o diagnóstico, em qualquer das fases, dependeria das manifestações clínicas, muito variáveis de indivíduo para indivíduo, como podemos observar.

A possibilidade de a DC não ser uma entidade autónoma, mas antes uma manifestação pouco comum de uma situação mais frequente, levou à tentativa de associação a outras afecções, que foram identificadas, precedendo, coexistindo ou surgindo posteriormente na evolução da doença. As associações mais frequentemente aceites são as gamopatias monoclonais, associadas a maior incidência de linfomas<sup>3</sup>, esclerodermia, amiloidose, imunodeficiências primárias ou adquiridas, alterações de tipo Castleman presentes em cerca de 60% dos doentes com SIDA, o sarcoma de Kaposi, linfomas e outras doenças neoplásicas ou com compromisso imunológico<sup>4,10,13</sup>. As citopenias autoimunes, com teste de Coombs positivo e Ac antiplaquetas e antineutrófilos, são também conhecidas, além de outras situações descritas isoladamente ou em pequenas séries<sup>7,13</sup>.

A etiopatogenia tem sido alvo de investigação com algumas teorias propostas, mas nenhuma comprovada e universalmente aceite. Verifica-se que as formas localizadas são mais frequentes na população jovem e as multisistémicas em idades mais avançadas, podendo isto significar diferentes etiologias, apesar das semelhanças nas suas manifestações. Nas formas localizadas uma resposta local a um antigénio ou um crescimento hamartomatoso do tecido linfóide<sup>15</sup>, consequência de alterações locais<sup>9</sup> dos mecanismos imunorreguladores, poderia estar na génese das alterações encontradas. A forma multicêntrica seria antes a resposta a um distúrbio generalizado da imunorregulação, facto apoiado pela frequente associação a imunodeficiências, infecções graves e sarcoma de Kaposi<sup>3,4</sup>. A teoria *hamartomatosa* fundamenta-se na estrutura irregular do gânglio e no achado de áreas de aspecto sugestivo deste tipo de lesão, mas não há indícios de que a situação seja congénita nem tão-pouco familiar<sup>1</sup>. A reacção *inflamatória* crónica a estímulo inespecífico (infeccioso, imunológico ou neoplásico)<sup>9,10,12</sup> é apoiada pelas alterações das proteínas de fase aguda, carácter policlonal das alterações imunológicas encontradas e pelos achados histológicos característicos destas situações (proliferação capilar e infiltrado celular com plasmócitos policlonais, linfócitos e eosinófilos); no entanto, nenhum estímulo foi indiscutivelmente identificado. Algumas manifestações sistémicas apoiam o carácter imunológico da afecção; contudo, tratando-se de resposta *imunológica* alterada<sup>5,11</sup>, seria de esperar que todos os gânglios, e não apenas alguns, estivessem modificados na sua estrutura, chamando alguns autores a atenção para o facto de as lesões encontradas nem sempre corresponderem a gânglios linfáticos (algumas lesões surgem em locais onde os gânglios não são frequentes, como no tecido muscu-

lar<sup>3,11</sup>). Os casos de proliferação plasmocitária monoclonal podem corresponder a um estágio mais avançado da doença, considerando que a hiperplasia inicial predispõe à proliferação de clones neoplásicos; contudo, não foram encontradas alterações significativas na forma de apresentação e manifestações clínicas nas duas situações, mantendo-se o seu curso com a mesma relativa benignidade<sup>3,14</sup>.

Teorias mais recentes fundamentam-se na presença de plasmócitos incapazes de recircular e níveis elevados de interleucina-6 (IL-6)<sup>14</sup>. Poderá haver um distúrbio primário dos plasmócitos que, incapazes de recircular, se diferenciam na produção de quantidade anômala de IL-6; ou uma resposta proliferativa a um estímulo antigênico, desviada do normal em intensidade e diferenciação plasmocitária<sup>17</sup>; ou, ainda, uma desregulação inicial na síntese de IL-6 que, produzida nos centros germinativos em grande quantidade<sup>5,7</sup>, promove a maturação dos plasmócitos, a proliferação de células mesangiais e a síntese de proteínas de fase aguda<sup>10,11,17,18</sup>. O que é já indiscutível é que a administração de IL-6 em humanos produz febre, astenia, anorexia, mialgias, edema, anemia, trombocitose, elevação das proteínas de fase aguda, da creatinina, aminotransferases e fosfatase alcalina, hiperglicemia, hipalbuminemia, proteinúria e fibrilhação auricular<sup>5</sup>. Estes sintomas, frequentemente encontrados na DC, variante de CP, estão de acordo com os níveis elevados de IL-6 presentes nesta variante e regridem após a administração de anticorpo anti-IL-6<sup>18</sup>. De acordo com estas hipóteses, um estudo em ratinhos congenitamente anêmicos verificou que, após introdução de um retrovírus indutor da síntese de IL-6, surgia um síndrome multicêntrico com poliadenopatias, esplenomegalia e hipergamaglobulinemia policlonal, revelando o estudo dos gânglios hiperplasia vascular e infiltrado plasmocitário do estroma, à semelhança do encontrado na DC de tipo misto<sup>13</sup>. Salienta-se que a IL-6 é raramente encontrada na variante HV, habitualmente assintomática.

Novos estudos são ainda necessários. É claro o importante papel desempenhado pela IL-6 nas manifestações sistêmicas da DC<sup>18</sup>, mas fica por esclarecer se são os plasmócitos anômalos a produzir elevada quantidade desta substância ou se um qualquer estímulo inespecífico leva ao aumento da sua produção, tendo como resultado a alteração da função plasmocitária ou, ainda, se estes achados são mais uma manifestação satélite da verdadeira etiologia.

Nos casos apresentados, verificámos, no 1º, a existência de VS elevada e aumento policlonal de IgG sérica, sendo também policlonais os plasmócitos observados ao exame histológico, não tendo sido encontradas manifestações autoimunes; no 2º caso, o quadro inflamatório foi exuberante, com febre, artralguas, poliserosite e elevação das proteínas de fase aguda, e encontrámos citopenias e

elevação da creatinina; não havia hipergamaglobulinemia, mas os plasmócitos, ao exame histológico, eram também de tipo policlonal. Em nenhum dos casos foi encontrado estímulo de reacção inflamatória, nem foi possível determinar os níveis de IL-6. Não identificámos associação a nenhuma outra situação patológica.

A terapêutica, sempre inespecífica, depende do tipo e forma de apresentação da doença<sup>11</sup>. Nas formas localizadas, com ou sem manifestações sistêmicas, a excisão cirúrgica da massa é curativa, não sendo conhecidas recidivas, e o prognóstico, nestes casos, excelente. Na doença multifocal, sobretudo quando associada a manifestações sistêmicas, várias terapêuticas foram propostas e tentadas<sup>5,16,18,19</sup>, sendo as mais aceites a corticoterapia isolada<sup>12,16,18</sup>, a quimioterapia (semelhante à utilizada em linfomas de alto grau) ou a associação das duas<sup>5</sup>. A radioterapia em lesão única ou localizada, não operável, foi realizada com resultado satisfatório na variante de CP e sem qualquer resultado na HV<sup>16</sup>. Trabalhos mais recentes utilizaram anticorpos anti-IL-6 como terapêutica específica, com resultados contraditórios<sup>18</sup>.

No 1º caso apresentado, procedeu-se apenas à exérese cirúrgica da lesão principal, bem delimitada e encapsulada, como é habitual<sup>13,8</sup>, já que a reacção periganglionar, frequente nestas situações, impossibilitou a remoção das adenopatias satélites (estas são quase sempre gânglios hiperplásicos, onde se pode encontrar pequena quantidade de plasmócitos e folículos hialinizados<sup>16</sup>, não sendo a sua persistência associada a recidiva da doença)<sup>2,8</sup>. No 2º caso, a lesão era multicêntrica e a cirurgia curativa impossível; verificámos uma boa resposta a doses elevadas de metilprednisolona, apesar de incompleta, e os efeitos secundários obrigaram à sua substituição por deflazacort, com excelente resultado. A quimioterapia (CHOP) foi inicialmente associada à corticoterapia, sem que nenhum benefício adicional se tenha verificado, antes parecendo contribuir para o estado debilitado do doente, predispondo à infecção pulmonar grave. O prognóstico neste doente mantém-se reservado, sendo de temer recidiva e corticorresistência. Para alguns autores, a esperança de vida deste grupo não ultrapassa, em média, os 2,5 anos<sup>7</sup>, sendo mais grave a variante de tipo misto que a de CP, enquanto outros consideram um curso arrastado ao longo de anos (10 a 20) com períodos de agudização e remissão<sup>3,5</sup>. As causas de morte incluem sepsis, linfoma, sarcoma de Kaposi e outras neoplasias malignas<sup>3,5,7</sup>.

Em conclusão: observámos dois doentes com DC, um na variante de CP, forma localizada, intrabdominal, com sintomatologia fruste e alterações mínimas nos exames complementares; e outro na forma mista, multissistémica, com alterações clínicas e laboratoriais graves. No 1º caso, a cirurgia foi curativa e o prognóstico é excelente; no 2º, o doente é corticodependente, sendo sempre temíveis as recidivas, pelo que o prognóstico se mantém reservado.

## Bibliografia

1. Trincão RAC, Coimbra JAM. Pseudo-tumor de Castleman. Hiperplasia angiofolicular linfóide. Revisão e apresentação de um caso e registo de um segundo. Coimbra Médica 1984; 22-36.
2. Schnitzer B. Reactive lymphoid hyperplasias. In: Jaffe ES, eds. Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company. 1995: 98-132.
3. Panedines FJ. Primary and secondary immune disorders. In: Stansfeld AG, d'Ardenne AJ, eds. Lymph Node Biopsy Interpretation. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1992: 143-186.
4. Swerdlow SH. Reactive lymph node Hyperplasia. In: Swerdlow SH, eds. Biopsy interpretation of lymph nodes. Biopsy interpretation series. New York: Raven Press. 1992: 39-124.
5. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's Disease. Seminars in Oncology 1993; 20: 636-647.
6. Moore SB, Harrison Jr EG, Weiland LH. Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. Mayo Clin Proc 1976; 51: 273-280.
7. Longo DL, Mauch P, De Vita Jr VT, Urba WJ, Jaffe ES. Lymphocytic Lymphomas. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer - Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1993: 1859-1927.
8. Pinto EE, Salvador Jr A. Doença de Castleman - Hiperplasia ganglionar mediastino-hilar gigante de causa desconhecida - a propósito de três observações. Medicina Torácica, Rev Port Patologia Tórax 1982: 105-133.
9. Bjarnason I, Cotes PM, Knowles S, Reid C, Wilkins R, Peters TJ. Giant Lymph Node Hyperplasia (Castleman's Disease) of the Mesentery. Observations on the Associated Anemia. Gastroenterology 1984; 87: 216-23.
10. Zarate-Osorno A, Medeiros LJ, Danon AD, Neiman RS. Hodgkin's disease with coexistent Castleman-like histologic features. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 270-274.
11. Chan TM, Cheng IKP, Wong KL, Chan KW. Resolution of Membranoproliferative Glomerulonephritis Complicating Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia (Castleman's Disease). Nephron. 1993; 65: 628-632.
12. Said R, Tarawneh M. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Multicentric Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia. Am J Nephrol 1992; 12: 466-470.
13. Vedes J, Mota O, Simões A, et al.. Hiperplasia angiofolicular linfóide - Um caso clínico. Rev Port Doença Infecc 1994; 2: 107-112.
14. Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Kawakubo K, et al.. Molecular Genetic, Cytogenetic, and Immunophenotypic Analyses in Castleman's Disease of the Plasma Cell Type. Am J Clin Pathol 1994; 101: 290-295.
15. Boldt DH. lymphadenopathy and Splenomegaly. In: Stein JH, Hutton JJ, Kohler PO, O'Rourke RA, Reynolds HY, Samuels MA, Sande MA, Trier JS, Zvaifler NJ, eds. Internal Medicine. U.S.A.: Mosby-Year Book. 1994: 778-785
16. Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ, Goldsmith HJ. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. J Clin Pathol 1983; 36: 1005-1011.
17. Danon AD, Krishnan J, Frizzera G. Morpho-immunophenotypic diversity of Castleman's disease, hyaline-vascular type: with emphasis on a stroma-rich variant and a new pathogenetic hypothesis. Virchows Arch A Path Anat 1993; 423: 369-382.
18. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J et al.. Brief Report: Alleviation of Systemic Manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-Interleukin-6 antibody. N Engl J Med 1994; 330: 602-605.
19. Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouyas G & Bai M. Is interferon-a an active agent in Castleman's disease? Ann Oncol 1992; 3: 85-86.