Doença de Castleman Cervical: relato de três casos

Cervical Castleman's disease: report of three cases

Nilvano Alves de Andrade[1], Adriano Santana Fonseca[2], Fabíola Moreira Magalhães[3], Lorena Pinheiro Figueiredo[3], Amanda Canário Andrade de Azevedo[3]

RESUMO

A doença de Castleman (DC) é uma rara e benigna desordem linfoproliferativa descrita por Castleman como "hiperplasia hialinizante linfoide". Sua etiologia e patogênese é desconhecida, porém parece haver hiperestimulação antigênica induzida por vírus de forma crônica e mediada por interleucina 6, com alguns casos ligados ao herpes vírus 8 e vírus da imunodeficiência humana.

UNITERMOS: Doença de Castleman, Hiperplasia Angiofolicular Linfoide, Tumor de Castleman, Hiperplasia, Linfonodo.

ABSTRACT

Castleman's disease (CD) is a rare and benign lymphoproliferative disorder described by Castleman as "hyelinizing lymphoid hyperplasia". Its etiology and pathogenesis are unknown, but there appears to be antigen hyperstimulation chronically induced by virus and mediated by interleukin 6, with some cases related to herpes virus 8 and human immunodeficiency virus.

KEYWORDS: Castleman's Disease, Angiofollicular Lymphoid Hyperplasia, Lymph Node, Hyperplasia, Castleman's Tumor.

INTRODUÇÃO

A doença de Castleman é uma rara e benigna desordem linfoproliferativa descrita por Castleman como "hiperplasia hialinizante linfoide", em 1956 (1). Tem sido também denominada hiperplasia angiofolicular, hamartoma linfoide, linfoma gigante benigno, linforeticuloma folicular e angiomatose linfoide, o que reflete a relativa incerteza quanto à sua origem e tipificação como tumor ou doença inflamatória infecciosa (2, 3, 4, 5). Sua etiologia e patogênese é desconhecida, porém pensa-se em haver hiperestimulação antigênica induzida por vírus de forma crônica e mediada por interleucina 6, com alguns casos ligados ao herpes vírus 8 (HHV-8) e vírus da imunodeficiência humana (6, 7).

Duas formas clínicas foram reportadas e tendem a corresponder aos dois padrões histológicos bem definidos (6): unicêntrica (90%) e multicêntrica (10%), e dois subtipos patológicos, hialino vascular (80-90%) e plasmocítico (10-20%) (8). Alguns casos apresentam elementos comuns aos dois subtipos patológicos e são, por isso, classificados como padrão misto (2%) (2).

Forma Unicêntrica ou Localizada: usualmente, apresenta-se em adultos jovens. Manifesta-se sob a presença de massa localizada no mediastino (60-75%), pescoço (20%) ou menos comumente como massas intra-abdominais. A presença de sintomas é rara na DC unicêntrica (9). Quando há sintomas, estes são causados pelo efeito de massa da lesão (10).

[1] Doutor. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
[2] Especialista em Otorrinolaringologia. Preceptor da Residência de Otorrinolaringologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
[3] Bacharel em Medicina. Médica Residente.

Forma Multicêntrica: apresenta-se com polilinfadenopatia e, frequentemente, há envolvimento de múltiplos órgãos, com sintomas sistêmicos. Tipicamente, a apresentação multicêntrica ocorre na sexta década e segue uma história natural mais agressiva (9). As variedades plasmocítica e multicêntrica são as que se associam, mais frequentemente, a processos malignos, o que é muito mais raro na variedade plasmocítica unicêntrica (17).

Técnicas não invasivas são usualmente inadequadas para um diagnóstico preciso. O diagnóstico adequado somente é possível com avaliação histopatológica após excisão da massa (17).

A cirurgia é quase sempre curativa na forma unicêntrica, tanto na variante hialino vascular quanto na plasmocítica. Antivirais podem ser o melhor tratamento para paciente com DC multicêntrica com infecção por HHV8, enquanto a quimioterapia pode ser mais apropriada para pacientes com manifestações sistêmicas severas (6).

Este trabalho se propõe a atualizar a série de casos com diagnóstico de doença de Castleman do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço desta Instituição.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: A.C.S., 57 anos, sexo feminino, natural de Cruz das Almas-BA, procedente de Salvador-BA, deu entrada no ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Hospital Santa Izabel, em março de 1996, com queixa de "caroço" no pescoço. A paciente referia história de surgimento de nódulo em região parotídea esquerda havia 01 ano, de crescimento lento, seguido de outro nódulo na região contralateral. Referia, ainda, que os mesmos eram dolorosos à palpação e que, às vezes, apresentavam sinais de inflamação (calor e rubor). Relatava perda ponderal de 12 Kg no período. Negava febre, obstrução nasal, tosse, rouquidão, dispneia e outros sintomas.

Ao exame físico foi observado, em região cervical, um linfonodo intraparotídeo direito com 3 cm de diâmetro, um linfonodo em nível II à direita com 3,5 cm de diâmetro, dois linfonodos em nível V à direita com 2 cm de diâmetro cada, dois linfonodos parotídeos à esquerda com 1 cm e 2 cm de diâmetro, e linfonodo em nível V à esquerda com 1 cm de diâmetro, todos estes com consistência endurecida, móveis, lisos e indolores à palpação. Apresentava, ainda, adenopatia axilar esquerda com 3,5 cm de diâmetro, endurecida, móvel, lisa e indolor. A investigação diagnóstica foi realizada com sorologias para citomegalovirus (CMV), Vírus Epstein-Baar (EBV), Toxoplasmose, pesquisa de Tuberculose, além de punção aspirativa com agulha fina (PAAF). A paciente retornou posteriormente com sorologia IgG positiva para CMV, sendo o restante negativo, e com PAAF dos nódulos cervicais direito e esquerdo revelando inúmeros linfócitos e alguns macrófagos e plasmócitos sobre fundo seroso na citologia oncótica, com negatividade para células neoplásicas, podendo tratar-se de hiperplasia linfoepitelial benigna de parótida com cistificação ou cisto branquial. A paciente foi encaminhada para realização de biópsia excisional de linfonodo cervical direito (nível II, 3,5 cm). O resultado da anatomia patológica revelou linfonodos de estrutura preservada com folículos linfoides, com centros germinativos proeminentes, seios linfoides contendo células mononucleares e ausência de elementos de especificidade, com diagnóstico de linfadenite reacional, sendo, então, decidido pela realização de parotidectomia superficial esquerda. A anatomia patológica deste último procedimento revelou em sua microscopia secções de glândula parótida apresentando ácinos típicos em continuidade com áreas císticas de tecido linfoide, em áreas com revestimento achatado típico, havendo ainda linfonodo com hiperplasia angiofolicular, alguns plasmócitos e ausência de elementos neoplásicos, com diagnóstico de cisto linfoepitelial e hiperplasia angiofolicular (Doença de Castleman). Nessa ocasião, a paciente referia queixa de anorexia e astenia severa, realizado diagnóstico de Doença de Castleman padrão misto, multicêntrico. A paciente foi então encaminhada para avaliação da oncologia clínica, e conduta e acompanhamento com clínica médica.

Caso 2: MLAS, 17 anos, natural e procedente de Salvador-BA, foi atendida no ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço em janeiro de 2002, com nodulação cervical de mais de 6 cm de diâmetro com 4 anos de evolução. Relatava doença estabilizada desde o início, sem aumento de tamanho e sem dor. Referia já ter sido realizada PAAF 2 vezes com diagnóstico de linfadenopatia reacional. À palpação, era uma massa lisa, com cerca de 8 cm, endurecida, aderida à profundidade e livre na superfície, em nível II cervical à direita. A citologia da PAAF mostrava linfadenopatia reacional. Foi submetida à biópsia excisional para diagnóstico, evidenciando hiperplasia angiofolicular (Doença de Castleman padrão unicêntrico). Apresentava radiografia de tórax e tomografia computadorizada de pescoço normais. Foi acompanhada por 3 anos, sem outras massas ou sinais de recidiva.

Caso 3: BMFS, sexo feminino, 9 anos. Chegou ao nosso serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço com queixa de abaulamento em região cervical esquerda havia cerca de 4 anos. Já tinha realizado PAAF, cujo resultado havia sido hiperplasia linfoide folicular reacional. Ao exame físico, apresentava massa de cerca de 5 cm em níveis cervicais II e III à esquerda, não dolorosa, consistência fibroelástica, aderido em sua profundidade e móvel na superfície, sem sinais de flogose. Na tomografia computadorizada do pescoço, apresentava lesão no nível do músculo esternocleidomastoideo esquerdo. Apresentava análise laboratorial sem alterações. Foi realizada exérese total da lesão, que no intraoperatório apresentava aspecto angiomatoso, e se estendia até mastoide, com certa aderência ao ápice mastoideo. A análise histopatológica com imuno-histoquímica revelou aspectos morfológicos e imunofenotípicos compatíveis com Doença de Castleman subtipo hialino vascular. A paciente seguiu

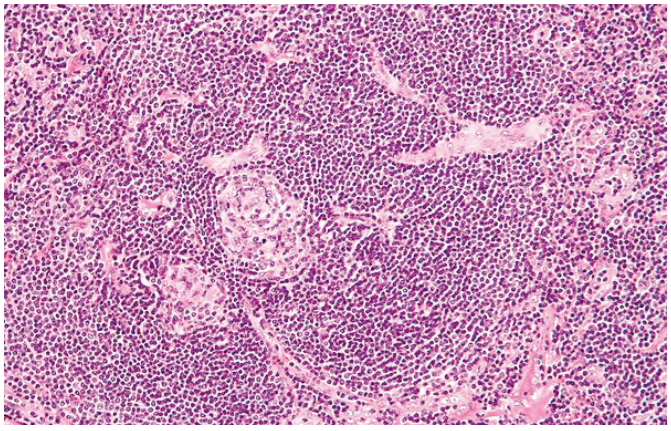


Figura 1 – Histologia do caso 3. Doença de Castleman forma unicêntrica – subtipo hialino vascular.

sem intercorrências maiores no pós-operatório e está sendo acompanhada no serviço sem sinais de recorrência da doença após cirurgia, há 1 ano e 3 meses.

DISCUSSÃO

A DC foi descrita pela primeira vez por Benjamin Castleman, que relatou 13 casos de hiperplasia linfonodal mediastinal localizada, os quais se assemelhavam com timoma (1). A prevalência populacional não está estabelecida; mas estima-se que haja entre 30.000 e 100.000 portadores desta patologia nos Estados Unidos (6).

Na classificação histológica da Doença de Castleman constam três subgrupos. O tipo hialino vascular é caracterizado por inúmeros folículos germinativos de tamanho pequeno a médio nos linfonodos, com vasos hialinizados e uma zona do manto organizada concentricamente, produzindo uma aparência característica de "casca de cebola" (7). DC hialino vascular é observada em 90% das DC unicêntricas, mas é rara nas DC multicêntricas (9).

O padrão histológico da variante plasmocítica é de intensa plasmocitose nas áreas interfoliculares dos linfonodos, com aumento proeminente de vênulas capilares e pós-capilares, que podem ser hialinizadas (9). Esta variante é encontrada em somente 10% dos pacientes com DC unicêntrica, porém em 80-90% das DC multicêntricas (9,20).

O terceiro padrão histológico da Doença de Castleman é o da forma mista. Mais rara (2%), conta com ambos os elementos, hialino vascular e plasmocítico, presentes.

O passo inicial no desenvolvimento da DC parece ser a produção de interleucina-6 (IL-6) por células B na zona do manto de linfonodos, estimulados, na maioria dos casos, por infecção por herpes vírus humano 8 (HHV-8) e, na minoria dos casos, por um fator exógeno ou endógeno até agora não identificado. Elaboração local de IL6 e a atuação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) produzem a proliferação de células B e a vascularização características da DC (6).

A variante hialino vascular unicêntrica ocorre em, aproximadamente, 70% dos pacientes com DC. Não existe predileção por sexo, mas a faixa etária mais frequentemente acometida é a da quarta década. Por definição, um nódulo único ou uma cadeia de linfonodos é envolvido na variante hialino vascular unicêntrica. O linfonodo envolvido tem um diâmetro médio de 6 a 7 cm (variando de 1 a 25 cm), corroborando nosso achado. A apresentação dos sintomas nesta variante ocorre a depender do local de envolvimento. Raramente (<10%) é associada com sintomas sistêmicos (6, 11). Os casos 2 e 3 têm apresentação típica dessa variante: nódulo único, tamanho médio 6 cm, ausência de manifestações sistêmicas, com exceção da faixa etária acometida que foi de 17 e 9 anos, respectivamente.

A variante plasmocítica unicêntrica ocorre em menos de 20% de todas as variantes de DC. Ela é caracterizada por uma hipertrofia de cadeia de linfonodos única; entretanto, o envolvimento de um linfonodo solitário não é usual. Ocorre preferencialmente no abdome, não tem predileção por sexo e tem sido relatado em pacientes jovens (3ª década). Anemia e elevação da velocidade de hemossedimentação estão presentes na maioria dos casos, observados em 90% e 80%, respectivamente (6). Tan *et al.* descreveram um caso em que um paciente do sexo masculino, 71 anos, apresentava linfadenopatia bilateral múltipla, e a histologia foi do tipo plasmocítico; e levantou a hipótese de que, talvez, a DC plasmocítica de pescoço tenha tendência a apresentar múltiplas massas (12).

A variante plasmocítica multicêntrica é a menos encontrada (10%). A média de idade é de 50 a 60 anos. A predileção por sexo masculino foi inicialmente descrita na literatura, porém estudos subsequentes não acharam prevalência desta variante por sexo (6). Mal-estar generalizado, suores noturnos, rigidez, febre, anorexia e perda de peso podem estar presentes. Pode apresentar também: linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e ascite. A investigação laboratorial pode revelar trombocitopenia, anemia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações de pele) também está relacionada com a DC multicêntrica (9, 7). Observa-se a frequente presença de DC em pacientes com HIV e atribui-se esse fato à alta prevalência de coinfecção por HHV 8 ou à própria infecção pelo HIV, que predisporia o desenvolvimento da DC (6). Também é registrado aumento da incidência de Linfoma não Hodgkin (9), sintomas pulmonares e forte associação com Sarcoma de Kaposi (20). O caso 1, com presença de elementos hialinovascular e plasmocíticos, é compatível com a forma mista, mais rara, com poucos relatos na literatura. Tem apresentação multicêntrica, com idade (57 anos) na média da literatura e evolução agressiva com comprometimento sistêmico, apresentando anemia, astenia e perda ponderal importante.

A DC cervical na tomografia computadorizada (TC) tem sido descrita como uma massa homogênea bem circunscrita, com um realce moderado a intenso, com o tipo

hialino vascular tendendo a um realce maior que o tipo plasmocítico, devido à maior vascularização do primeiro (12). A TC é útil para excluir linfoma ou timoma. Nenhum deles mostra um realce com contraste, enquanto as lesões da DC mostram (13). Segundo Okamoto *et al.*, a cintilografia pode ter um papel no diagnóstico, uma vez que este tumor normalmente não capta gálio, ao contrário das outras doenças linfomatosas.

A diferença entre DC unicêntrica e multicêntrica é realizada com um exame hematológico completo, proteína C reativa, testes de função hepática, associados a uma avaliação radiológica, tomografia computadorizada da linfadenopatia cervical, torácica, abdominal e pélvica (6).

O diagnóstico definitivo da DC necessita de exame histopatológico pós-operatório. Os espécimes têm sido diagnosticados erroneamente como linfoma em exames de congelação (15). Na manifestação cervical dessa entidade, foi observado que a biópsia por microaspiração (PAAF) não é muito útil, pois ajuda a confirmar a ausência de processo maligno (7). No entanto, os linfomas, a principal entidade clínica para diagnóstico diferencial, podem ser semelhantes à hiperplasia linfoide, portanto, é necessário ter a lesão completa para assegurar o diagnóstico, subtipo morfológico, terapêutica e seguimento adequados (7). Observou-se dificuldade no diagnóstico citológico, com os três casos relatados apresentando resultados de PAAF inespecíficos.

A cirurgia é quase sempre curativa na forma unicêntrica, tanto na variante hialino vascular quanto na plasmocítica (6, 7, 20). A radioterapia pode ser uma opção para candidatos com risco cirúrgico elevado (6, 7). Pacientes com doença unicêntrica sem envolvimento sistêmico devem ter uma avaliação radiológica adicional entre 6 e 12 meses após a terapia para verificar cura, com terapias ou testes adicionais caso haja novos sintomas (6). Recorrências não têm sido relatadas na literatura após ressecção completa do tipo hialino vascular (16). Sanz *et al.* relataram o único caso do tipo plasmocítico, em cabeça e pescoço, que recidivou após 11 meses (10). O caso 2 (unicêntrico hialinovascular) foi acompanhado por 3 anos sem outras massas ou sinais de recidiva.

Ganciclovir, interferonα ou rituximab podem ser o melhor tratamento para paciente com DC multicêntrico com infecção por HHV8, enquanto CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona) ou CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona) podem ser melhor apropriados para pacientes com manifestações sistêmicas severas (6, 18, 19). Pacientes com DC multicêntrica devem ser acompanhados com repetidas avaliações hematológicas, testes de função hepática, proteína C reativa e exames radiológicos (6).

COMENTÁRIOS FINAIS

Relato de três casos de DC com suas variantes, enfatizando a importância destas no diagnóstico diferencial de massas cervicais. Ressalta-se a necessidade de definição histológica para diagnóstico preciso e acompanhamento adequado de suas variantes.

REFERÊNCIAS

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer; 9: 822830; 1956.
2. Zhong LP, Chen GF, Zhao SF. Cervical Castleman disease in children. Br J Oral Maxillofac Surg. Feb;42(1):6971; 2004.
3. Schnitzer B. Reactive lymphoid hyperplasias. In: Jaffe ES, editor. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 107-11.
4. Chaloupka JC, Castillo M, Hudgins P. Castleman disease in the neck: Atypical appearance on CT. AJR Am J Roentgenol. 1990;154:1051-2.
5. López García-Asenjo JA, Martín Rodilla C. Patología de las enfermedades no neoplásicas de los ganglios linfáticos. In: Fariña J, editor. Anatomía patológica. Barcelona: Salvat; 1990. p. 699-708.
6. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. Br J Haematol; Apr;129(1):317; 2005.
7. Blanco EC, Martínez TZ, Liedo MCP, Garcis JLB. Castleman's disease of the neck. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007; 58(9): 440-4.
8. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer; 29: 67083; 1972.
9. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castlemans disease. Acta Oncol.; 43(8): 698704; 2004.
10. Sanz Garcia RM, Guerra Vales JM, De Prada I, Martinez MA, Guillen Camargo V. Enfermedad de Castleman localizada associada a linfoma de alto grado. An Med Interna (Madrid); 16(6): 305307; 1999.
11. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Annals of Internal Medicine; (128)657662; 1998.
12. Tan TY, Pang KP, Goh HK, Teo EL, Abhilash B, Walford N. Castlemans disease of the neck: a description of four cases on contrast-enhanced CT. Br J Radiol; Mar;77(915):2536; 2004.
13. Somdas MA, Ketenci I, Bicer S, Senturk M, Guney E. Castlemans disease as an unusual neck mass: case report. Ann Otol Rhinol Laryngol.; Jun;113(6):45961; 2004.
14. Okamoto I, Iyonaga K, Fujii K, Mori T, Yoshioka M, Kohrogi H, Matsumoto M, Suga M. Absence of gallium uptake in unicentric and multicentric Castlemanís disease. Intern Med, 42 (8):7359, 2003.
15. Patel U, Forte V, Taylor G, Sirkin W. Castlemans disease as a rare cause of a neck mass in a child. J Otolaryngol; 27: 1713; 1998.
16. Osma U, Cureoglu S, Yaldiz M, Topcu I. Castlemans disease (giant lymph node hyperplasia) of the neck: a case report. Eur Arch Otorhinolaryngol; 258: 424; 2001.
17. Sanz C, Sierra J, Cobarro J, Avellaneda R, Montserrat E, Rozman C. An unusual case of Castlemans disease restricted to the neck. ORL J Otorhinolaryngol Relet Spec; 54: 331333; 1992.
18. Ocio EM, SanchezGuijo FM, DiezCampelo M, Castilla C, Blanco OJ, Caballero D, San Miguel JF. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. Am J Hematol; Apr;78(4):3025; 2005.
19. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. Cancer; (92):670676; 2001.
20. Berge MVD, Pauwels P, Jakimowicz JJ, Creemers GJ. Hyaline vascular Castleman's disease: a case report and brief review of the literature. Netherlands Journal of Medicine. December 2002, vol.60, no.11.

✉ Endereço para correspondência
Lorena Pinheiro Figueiredo
Av. Oceânica, 3679/601
41.950-000 – Salvador, BA – Brasil
☎ (71) 2203-8506/(71) 9260-7038
lorena_blz@yahoo.com.br

Recebido: 16/3/2013 – Aprovado: 6/6/2013