

DOENÇA DE CASTLEMAN E SÍNDROME DE POEMS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

CASTLEMAN DISEASE AND POEMS SYNDROME - CASE REPORT AND REVIEW

Bianca Fontana, André Zanella, Sérgio Prezzi

RESUMO

A Doença de Castleman é uma desordem linfoproliferativa que apresenta relação etiológica com o herpes vírus tipo 8 e o HIV, manifestando-se de duas formas distintas. A forma unicêntrica é benigna, não cursa com sintomas sistêmicos e geralmente é curada com a ressecção cirúrgica. A forma multicêntrica geralmente apresenta-se com linfadenopatia generalizada, febre, emagrecimento, entre outras manifestações sistêmicas e pode estar associada a malignidades, entre as quais a síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações de pele). Relatamos o caso de um homem de 50 anos que se apresentava com emagrecimento, febre e linfadenopatia, associado a gamopatia monoclonal, organomegalia, endocrinopatia e neuropatia, cujo diagnóstico foi de Doença de Castleman cursando com síndrome de POEMS.

**Unitermos:** Doença de Castleman, síndrome de POEMS

ABSTRACT

Castleman's disease is a lymphoproliferative disorder related with human herpesvirus 8 and HIV, presenting in two different ways. The unicentric form is benign, doesn't have systemic symptoms and is usually cured with surgery. The multicentric form usually presents with generalized lymphadenopathy, fever, weight loss, and other systemic manifestations and it can be associated with malignancy, especially POEMS syndrome. We report a case of a 50 year old man presenting with weight loss, fever and lymphadenopathy, associated with monoclonal gammopathy, organomegaly, endocrinopathy and neuropathy, which diagnosis was Castleman's disease with POEMS syndrome.

**Keywords:** Castleman's disease, POEMS syndrome

Rev HCPA 2008;28(2):125-7

Paciente de 50 anos, masculino, branco, procurou a emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com história de ter iniciado há 6 meses com inapetência, surgimento de linfonomegalias cervicais, axilares e inguinais, além de emagrecimento de 24 Kg no mesmo período. Nas últimas semanas, vinha apresentando febre, sudorese noturna e diarreia. Referia parestesias em pododáctilos e dor em ferroada na planta dos pés há 1 ano. Há 3 meses apresentava impotência sexual. As únicas comorbidades relatadas pelo paciente eram gota e hipertensão arterial sistêmica, para as quais usava alopurinol 100 mg e captopril 25 mg. Negava história de tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas.

Ao exame físico, estava em bom estado geral, verificava-se ginecomastia bilateral e palpavam-se linfonomegalias não dolorosas e não aderidas a planos profundos em região cervical, inguinal e axilar, bilateralmente. No exame do abdome palpava-se o fígado a 2cm do rebordo costal direito, de bordos lisos e palpava-se o baço, indolor, em hipocôndrio esquerdo. Não havia alterações do aparelho cardiopulmonar ou alterações de força ou sensibilidade dos membros ao exame físico.

O paciente foi internado para investigação do quadro.

Os exames iniciais mostraram sódio sérico de 133 mEq/L (Valor de referência [VR]: 136 a 145 mEq/L), potássio sérico de 6,2 mEq/L (VR: 3,5 a 5,1 mEq/L) e anemia (hemoglobina 10,9 g/dL, VR: 11,5 a 16 g/dL) normocítica e normocrômica. Ecografia de abdome confirmou hepatomegalia (fígado medindo cerca de 16,0 cm) e esplenomegalia (baço medindo cerca de 18,0 cm), sem outras alterações e a radiografia de tórax não mostrou alterações. Sorologias para hepatites virais e HIV foram negativas. O cortisol basal foi de 8 µg/dL (VR: 6,2 a 19,4 µg/dL) e o cortisol 1 hora após teste de ACTH curto foi de 13,49 µg/dL, comprovando insuficiência adrenal, com ACTH elevado (101 µg/dL, VR: 5 a 46 µg/dL), confirmando origem primária da alteração. Demais dosagens hormonais mostraram hipotireoidismo primário, hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia (TSH: 11,7 µUI/mL, VR: 0,27 a 4,2 µUI/mL; testosterona 1,23 ng/mL, VR: 3 a 10 ng/mL; LH: 7,8 mIU/mL, VR: 1,7 a 8,6 mIU/mL; FSH: 4,5 mUI/mL, VR: 1,5 a 12,4 mUI/mL; prolactina 33 µg/mL, VR: 4,6 a 21,4 µg/mL).

Eletroforese de proteínas sanguíneas mostrou pico monoclonal em gama.

Realizou-se biópsia de linfonodo cervical esquerdo, que evidenciou hiperplasia angiofolicular com presença de camadas concêntricas de linfócitos perivasculares e acúmulo de plasmócitos nas áreas interfoliculares, sugestivo de Doença de Castleman. Diante da raridade do diagnóstico proposto, o paciente foi submetido à excisão de outro linfonodo cervical, cuja biópsia também foi compatível com Doença de Castleman e cuja imuno-histoquímica mostrou perfil compatível com a mesma doença.

## DISCUSSÃO

O caso acima relatado apresentava manifestações clínicas como linfadenopatia, emagrecimento e febre, que poderiam ser compatíveis com linfoma e tuberculose. Entretanto, doenças menos prevalentes, como Doença de Castleman, precisam ser lembradas no diagnóstico diferencial. Trata-se de uma desordem linfoproliferativa que se associa a duas formas distintas de apresentação: forma unicêntrica e forma multicêntrica. O primeiro caso dessa doença, também conhecida como hiperplasia angiofolicular linfonodal, foi publicado em 1954 por Benjamim Castleman (1). Em 1972, foi publicada uma série de 14 casos da doença, todas na forma unicêntrica (2). Posteriormente em 1978, Gaba foi o primeiro autor a descrever a forma multicêntrica da doença (3). A prevalência da doença ainda não está bem estabelecida, mas baseada na proporção de pacientes com linfadenopatia de origem indeterminada com diagnóstico posterior de Doença de Castleman, estima-se que o número de casos nos EUA varie de 30 a 100.000 casos (4).

A forma localizada da Doença de Castleman apresenta mais comumente linfonodos hiperplásicos solitários em tórax, embora outras localizações como pelve, retroperitônio, axila e pescoço também tenham sido descritos (5,6). A idade dos pacientes afetados varia de 8 a 69 anos, com mediana de 35 anos quando do diagnóstico (3). Não parece haver predominância de raça ou gênero (5,7). No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes são assintomáticos e os linfonodos geralmente são encontradas no raio-X realizado por outros motivos (5,7). Ressecção cirúrgica é o tratamento primário da Doença de Castleman unicêntrica e é curativa em virtualmente todos os casos, embora recorrência local após ressecção subtotal tenha sido descrita (2,3,5,7,8). Quando a ressecção cirúrgica não for uma boa opção, a irradiação pode ser uma alternativa eficaz, com taxas de resposta até de 72% (9). Além disso, complicações a longo prazo, tais

como o desenvolvimento de linfoma e neoplasmas vasculares que lembram Sarcoma de Kaposi têm sido descritas (10,11).

A Doença de Castleman multicêntrica foi originalmente descrita como hiperplasia linfonodal gigante multicêntrica (12). Em 1995, foi comprovada a relação da doença com a presença do Herpes vírus humano tipo 8 no DNA e sua associação com Sarcoma de Kaposi e o vírus da imunodeficiência humana (13,14). A interleucina 6, um potente estimulador de células B, está expresso de maneira intensa nos centros germinativos dos linfonodos hiperplásicos na Doença de Castleman multicêntrica (15). Essa forma da doença acomete pessoas mais velhas (média de 55 anos, com variação entre 19 e 85), sendo que os homens são levemente mais acometidos do que as mulheres, numa proporção 1,4:1 (16). Os pacientes geralmente apresentam sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, fraqueza, anorexia e perda de peso) e múltiplos linfonodos periféricos, bem como a presença de hepato-esplenomegalia (17). Outras manifestações que podem ocorrer são rash cutâneo, sintomas reumatológicos, insuficiência renal e envolvimento neurológico (convulsões, neuropatia periférica) (17). As alterações laboratoriais mais comuns são VSG aumentada, anemia, hipergama-globulinemia, hipoalbuminemia, trombocitopenia e proteinúria (17). Quando houver suspeita de Doença de Castleman multicêntrica, uma biópsia excisional é necessária para o diagnóstico (18). A doença de Castleman multicêntrica apresenta dois padrões clínicos distintos: um agressivo, com curso rapidamente fatal; o outro, um curso crônico com exacerbações e remissões, sendo esse mais frequente (16).

Em pacientes HIV, a média de sobrevivência em pacientes com a doença foi de 14 meses em uma série relativamente grande de pacientes com Doença de Castleman multicêntrica (19). O Sarcoma de Kaposi tem uma prevalência de 13% em pacientes com essa doença, sendo que a maioria dos pacientes vai exibir os sinais do Kaposi durante o curso da Doença de Castleman (20). A associação entre Castleman e linfoma não-Hodgkin também parece ser expressiva, geralmente com a progressão de Castleman para linfoma (18). Em um estudo com 60 pacientes com Castleman e HIV, em 20 meses de acompanhamento, a taxa de desenvolvimento de linfoma foi de 23% (21).

A Doença de Castleman multicêntrica também parece estar associada à Síndrome de POEMS e tem sido proposta com um dos critérios menores do seu diagnóstico (22). Inúmeras endocrinopatias têm sido descritas, sendo que até 84% dos pacientes apresentam alguma alteração no momento da apresentação da doença. O

hipogonadismo é a endocrinopatia mais comum, sendo a ginecomastia a apresentação mais frequente e está presente em 78% dos pacientes. As outras alterações mais comuns são a insuficiência adrenal primária, vista em 67% dos casos e o hipotireoidismo presente em 58% dos pacientes (23).

Devido à variabilidade das situações clínicas e dificuldade em definir resposta terapêutica retrospectivamente, um tratamento padrão ainda não está definido. Geralmente o alívio dos sintomas pode ser realizado com corticoterapia sozinha ou combinada com quimioterapia (17). A presença de comorbidades e a falta de tratamento efetivo geralmente resultam em desfecho fatal por infecção, progressão da doença ou malignidades associadas. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar remissão espontânea e não precisarão de intervenção terapêutica (17).

### REFERÊNCIAS

1. Castleman B, Towne V. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No 40231. *N Engl J Med* 1954;250:1001-1005.
2. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-83.
3. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
4. Moore DF, Preti A, Tran SM. Prognostic implication following indeterminate diagnostic work-up of lymphoma. *Blood* 1996;88:229a.
5. Herrada J, Cabanillas FF. Multicentric Castleman's disease. *Am J Clin Oncol* 1995;18:180-3.
6. Castleman B, Iverson L, Menezes VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
7. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman's disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000;320(4):292-5.
8. Festen C, Flendrig JA, Schillings PHM. Giant lymphomas. *Ned Tijd Gnk* 1969;12:119-20.
9. Chronowski G, Ha C, Wilder R, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radioterapy. *Cancer* 2001;92:670-6.
10. Meador TL, McLarney JK. CT features os Castleman's disease of the abdomen and pelvis. *AJR* 2000;175:115-8.
11. Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease: report of 7 cases. *Am J Surg Path* 1990;14:603-14.
12. Schnitzer B. The reactive lymphadenopathies. *Neoplastic Hematopathology*. Willians and Wilkins; 2001. 537-68.
13. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DMA sequences in AIDS relates body-cavity based lymphoma. *N Eng J Med* 1995;332:1186-91.
14. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DMA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;86:1276-80.
15. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto H, el al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
16. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, MD: Willians and Wilkins; 2001. p. 569-622.
17. Jongsma TEF, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PHML. Castleman's disease: a rare lymphoproliferative disorder. *European Journal of Medicine* 2007;18:87-9.
18. Dham A, Peterson BA. Castleman Disease. *Current Opinion in Hematology* 2007;14:354-9.
19. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996;10:61-7.
20. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993;20:636-47.
21. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002;99:2331-6.
22. Dispenzieri A, Kyle R, Lacy M, et al. POEMS syndrome: definitions ang long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
23. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:836-42.

Recebido:09/05/2008

Aceito: 27/08/2008