

Relato de Caso

Doença de Castleman associada a derrame pleural*

Castleman's disease accompanied by pleural effusion

Valéria Góes Ferreira Pinheiro¹, Geórgia Hermógenes Fernandes², Lia Cavalcante Cezar²,
Newton de Albuquerque Alves³, Dalgimar Beserra de Menezes⁴

Resumo

A doença de Castleman é uma rara afecção do tecido linfóide. Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino com otosclerose bilateral, sem sintomas respiratórios e com achado incidental de derrame pleural esquerdo em uma radiografia de tórax. A tomografia computadorizada de tórax revelou uma massa mediastinal. A biópsia demonstrou tratar-se de variante plasmocitária da doença de Castleman. A paciente foi submetida à ressecção da massa mediastinal. Houve regressão do derrame, o qual persistiu como pequena loculação no espaço pleural esquerdo.

Descritores: Hiperplasia do linfonodo gigante; Derrame pleural; Relatos de casos.

Abstract

Castleman's disease is a rare disorder of the lymphoid tissue. We report the case of a female patient with bilateral otosclerosis, no respiratory symptoms, and pleural effusion discovered as an incidental finding on a chest X-ray. Computed tomography of the chest revealed a mediastinal mass. The biopsy findings demonstrated that it was a plasmacytic variant of Castleman's disease. The patient underwent mediastinal mass resection. This resulted in near-total resolution of the effusion, which remained as a small loculation within the left pleural space.

Keywords: Giant lymph node hyperplasia; Pleural effusion; Case reports.

Introdução

A doença de Castleman (DC) é uma rara desordem do tecido linfóide, de etiologia desconhecida, caracterizada por linfadenomegalia gigante, anemia e hipergamaglobulinemia. Foi inicialmente descrita por Castleman,⁽¹⁾ em 1954, como uma hiperplasia benigna dos linfonodos mediastinais, histologicamente semelhante a um timoma,⁽²⁾ de causa desconhecida. Desde então, tem sido descrita com uma grande variedade de termos: hiperplasia do linfonodo gigante,⁽³⁾ hamartoma angiomatoso linfóide, hiperplasia linfonodal angiomatosa, linforreticuloma folicular⁽⁴⁾ e, mais raramente, linfoma de Castleman.⁽⁵⁾ A DC é mais frequentemente encontrada no mediastino (67%), mas foi identificada em localizações anatômicas outras, incluindo pescoço (14%), pelve (4%) e axila (2%).^(5,6) Não há predominância de sexo. Afeta pacientes de variadas idades, já tendo sido descrita em adolescentes e em pacientes até a sétima década de vida.^(7,8)

Clinicamente pode se manifestar como massas localizadas unicêntricas. A variante hialino-vascular representa a maioria dos casos (80%), e o paciente é frequentemente assintomático, enquanto a variante plasmocitária é menos comum (20%), e o paciente pode apresentar sintomatologia sistêmica como astenia, perda de peso e linfadenomegalia. Menos frequentemente, manifesta-se como doença multicêntrica ou sistêmica (predomínio da variante plasmocitária) associada a sintomatologia mais exuberante: linfadenopatia sistêmica periférica, hepatoesplenomegalia, febre e suores noturnos.^(6,9-11)

O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo exame anatomopatológico associado ao perfil imuno-histoquímico. Podem-se utilizar tratamento cirúrgico curativo para as formas localizadas e quimioterapia associada a corticosteróides para as formas sistêmicas.⁽⁹⁾ O prognóstico depende da forma e da variante histológica. Na forma localizada,

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

1. Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Cirurgia Torácica. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

2. Acadêmica de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

3. Cirurgião Torácico do Hospital Universitário Walter Cantídio. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

4. Professor Adjunto. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Valéria Góes Ferreira Pinheiro. Rua Eliseu Oriá, 104, Bairro Água Fria, CEP 60830-740, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel 55 85 3278-6211. Fax 55 85 3264-0445. E-mail: valeria.goes@terra.com.br

Recebido para publicação em 14/6/2007. Aprovado, após revisão, em 25/10/2007.

têm-se descrito raros casos com evolução para o desenvolvimento de tumores como o linfoma de Hodgkin ou de neoplasias vasculares que lembram o sarcoma de Kaposi. As formas multicêntricas, entretanto, têm prognóstico reservado, mortalidade de 50% e sobrevida média de 26 meses.⁽¹⁰⁾

A dificuldade no diagnóstico, por ser a DC uma entidade pouco freqüente e por sua semelhança com tumores malignos (como o linfoma) ou com doenças infecciosas (como a tuberculose e a mononucleose), justifica a importância da apresentação deste caso.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 45 anos, casada, costureira, sem sintomas respiratórios, foi internada para realização de estapedectomia por otosclerose (há 4 anos apresentava zumbido e perda auditiva condutiva bilateral). Teve a cirurgia suspensa por achado incidental de derrame pleural à esquerda no exame radiológico pré-operatório de tórax (Figura 1).

Ao exame físico apresentava bom estado geral (linfonodos não palpáveis). O terço infero-posterior esquerdo do tórax estava maciço, com murmúrio vesicular abolido na ausculta. A análise do líquido pleural (toracocentese) evidenciou o seguinte perfil celular: 25% de neutrófilos; 70% de linfócitos; 5% de macrófagos; escassas hemácias; ausência de células neoplásicas; glicose: 102 mg/dL; proteínas totais: 5,5 g/dL; desidrogenase láctica: 264 U/L e pH: 7,45. Não foram observados bacilos álcool-ácido resistentes na pesquisa direta do líquido pleural, e a cultura resultou negativa para o *Mycobacterium tuberculosis*. A biópsia de pleura revelou pleurite inespecífica crônica com discreta fibrose. O teste cutâneo com derivado protéico purificado foi igual a 30 mm, e a sorologia anti-HIV 1 e 2 foi negativa. Diante do diagnóstico de probabilidade de tuberculose pleural, foi instituído tratamento com o esquema 1 (rifampicina, isoniazida e pirazinamida). Não houve regressão no volume do derrame pleural esquerdo após 6 meses, embora a paciente continuasse sem queixas respiratórias. A tomografia computadorizada de tórax para exploração do caso revelou massa mediastinal anterior e paracardíaca à esquerda, de contornos bem definidos, com intensa captação de contraste (Figura 2), além do derrame pleural esquerdo.

A paciente foi submetida à exérese de linfonodo e de massa mediastinal, os quais apresentavam aspecto pardacento e consistência firme e elástica. O estudo histopatológico desses espécimes (Figura 3) revelou tecido linfóide constituído por células pequenas em arranjos foliculares, às vezes dispostas concentricamente, às vezes com centros germinativos pós-reativos e hialinização de paredes de vasos; entre tais folículos, presença de numerosas células identificáveis como plasmócitos. O estudo imuno-histoquímico revelou positividade para CD45 (LCA) e CD20 (Pan B) nas células dos folículos, positividade para CD3 (Pan T) em zona interfolicular, positividade para CD45 (LCA) e Bcl-2 em células do manto, positividade para CD68 em macrófagos e células dendríticas e ausência de imunexpressão de AE1/AE3.

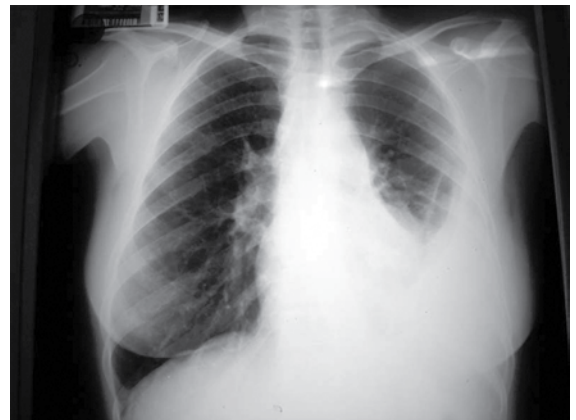


Figura 1 – Radiografia de tórax em incidência póstero-anterior evidenciando derrame pleural à esquerda.



Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax demonstrando massa mediastinal anterior (seta) projetando-se à esquerda com contornos bem definidos e intensa captação de contraste.

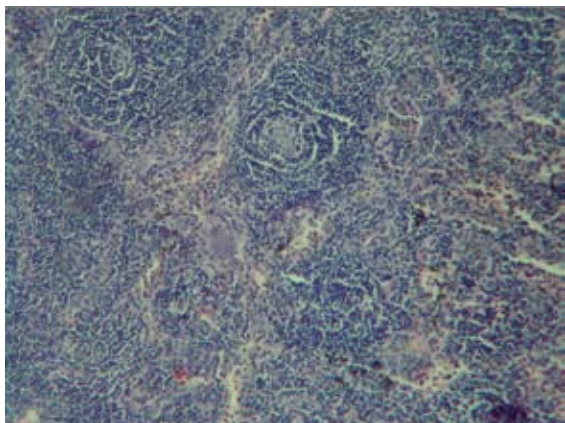


Figura 3 – Folículos com linfócitos dispostos em bulbo de cebola; plasmocitose vista entre os folículos (H&E 10x).

O estudo favoreceu o diagnóstico de hiperplasia reativa, compatível com o diagnóstico morfológico de DC, forma unicêntrica, variante plasmocitária, associada a derrame pleural.

Discussão

A DC é considerada rara.⁽¹¹⁾ Na população em geral, sua prevalência não está estabelecida. Nos Estados Unidos a prevalência tem sido estimada entre 30.000-100.000 casos, baseada no número de casos de linfadenomegalias de causa inicialmente indeterminada atendidos em centros oncológicos e que posteriormente foram diagnosticados como DC.⁽¹¹⁾ No Brasil poucos casos foram relatados.⁽¹²⁻¹⁴⁾

A etiologia é desconhecida. Entretanto há evidências sugerindo a participação de infecções virais, notadamente por herpes vírus humano 8 e vírus Epstein-Barr. Alguns autores sugerem que esses agentes induziriam a população de linfócitos B presente na zona do manto (cortical) dos linfonodos a produzir interleucina-6 (IL-6), e, por outro lado, o fator de crescimento endotelial vascular originaria a proliferação de linfócitos B e as alterações vasculares vistas na DC.⁽¹¹⁾ A intensa vascularização da DC reforça a possibilidade da participação do fator de crescimento endotelial vascular na fisiopatologia da doença. A variante plasmocitária na forma multicêntrica da doença é encontrada mais comumente em associação com a co-infecção HIV/herpes vírus humano 8 e o sarcoma de Kaposi, o que parece reforça a hipótese da etiologia viral.⁽⁹⁾ O aumento da expressão de IL-6 por antígenos virais do herpes vírus humano 8 parece ser responsável pelos

sintomas constitucionais vistos na forma multicêntrica e pelo prognóstico mais reservado.^(9,11)

A apresentação clínica da DC é muito variada, incluindo desde pacientes assintomáticos ou com discreta linfadenopatia até pacientes com episódios recorrentes de linfadenopatia difusa e sintomas sistêmicos severos. Na forma unicêntrica, variante hialino-vascular, podemos observar linfadenopatia mediastinal, cervical, abdominal, axilar ou até extra-pulmonar entre lobos pulmonares.⁽¹⁴⁾ Os sintomas, que podem ser conseqüentes a efeitos compressivos, variam de acordo com o local envolvido, e a DC pode ser um achado incidental em exames de imagem em pacientes assintomáticos; o diagnóstico nesses casos é estabelecido por ressecção e biópsia linfonodal.⁽¹⁰⁾ Entre as formas unicêntricas de apresentação, a presença de massa mediastinal na variante plasmocitária é menos freqüente (20%).

O caso apresentado tem aspectos clínicos incomuns. O sinal clínico inicial foi derrame pleural esquerdo, descoberto em radiografia de tórax feita para avaliação pré-operatória de cirurgia otorrinolaringológica. Apesar do comprometimento pleural, a paciente era assintomática e apresentava quadro hematológico normal (hemoglobina: 12,1; hematócritoHt: 37,4%). De acordo com a literatura, a maioria dos casos de variante plasmocitária, mesmo na forma unicêntrica, apresenta sintomas constitucionais: anemia e elevação da velocidade de hemossedimentação se fazem presentes; febre, adinamia e suores noturnos são freqüentemente referidos nessa variante,⁽¹¹⁾ o que não foi observado em nossa paciente, valendo ressaltar o resultado negativo da sorologia anti-HIV.

O diagnóstico diferencial da DC deve incluir doenças infecciosas, como tuberculose, toxoplasmose, citomegalovírus, mononucleose, doença da arranhadura do gato e HIV. Deve-se também incluir a sarcoidose. Além disso, algumas doenças neoplásicas, como timomas, neurofibroma, lipoma cervical, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin e metástases em linfonodos, devem ser sempre lembradas durante a investigação.⁽⁹⁾

Chamamos a atenção para o fato de que, no caso aqui relatado, essa rara doença se apresentou com aspectos clínicos ainda mais incomuns. Inicialmente aventou-se a hipótese de etiologia tuberculosa para o derrame pleural, haja vista a alta prevalência da tuberculose em nosso meio e o resultado do teste cutâneo com derivado protéico purificado (forte

reator). Contudo, o exame do líquido pleural e a biópsia não confirmaram esse diagnóstico, e o tratamento específico não logrou regressão do derrame. A tomografia computadorizada de tórax realizada para avaliação do caso evidenciou massa mediastinal. Os achados histopatológicos e imuno-histoquímicos da peça confirmaram o diagnóstico de DC. O comprometimento pleural na DC já foi descrito na forma de massas pleurais⁽¹⁵⁾ e também como derrame pleural maciço,⁽¹⁶⁾ sempre ressaltando-se ser esta uma forma incomum. A revisão do caso sugere que o derrame pleural tenha sido uma forma inusitada de apresentação da DC. A exclusão de outras doenças linfoproliferativas (como linfoma primário de cavidade pleural) e da tuberculose, as quais acometem a cavidade pleural, reforça essa suposição.^(17,18) Um dado intrigante, que vale comentar neste caso, foi a redução auditiva condutiva bilateral por otosclerose constatada na paciente. Os fatores determinantes de otosclerose não estão bem esclarecidos. Várias hipóteses etiopatogênicas têm sido propostas, sendo que as principais consideram fatores imunológicos, infecciosos virais e genéticos, inclusive com a identificação de genes implicados (OTSC1-3).⁽¹⁹⁾ A otosclerose bilateral apresentada pela paciente não teve sua causa identificada. Haveria alguma relação com a DC? Até o presente, não encontramos evidências na literatura que relacionem a otosclerose às desordens do tecido linfóide, mas não podemos, em princípio, descartar a existência de algum fator concorrente às duas condições.

A DC em sua forma unicêntrica é quase sempre curada após ressecção cirúrgica, no caso da variante hialina. No caso da variante plasmocitária, após cirurgia, algumas vezes os pacientes podem necessitar de tratamento complementar para regressão da sintomatologia sistêmica persistente. Na forma multicêntrica, entretanto, tem tratamento controverso, envolvendo quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina), imunomoduladores (corticóides, interferon- α , ácido retinóico e talidomida), anticorpos monoclonais (anti-IL-6 e rituximab) e terapia antiviral (ganciclovir, foscarnet e cidofovir).^(6,11)

A paciente foi submetida à exérese da massa mediastinal e de pequenos gânglios mediastínicos acometidos, sem apresentar qualquer complicação. Houve regressão parcial do derrame pleural até o mesmo permanecer loculado no espaço pleural

esquerdo, em pequeno volume. Durante todo o período de investigação, a paciente apresentou bom estado geral e ausência de sintomas respiratórios. Nenhum tratamento complementar foi instituído. A paciente continuou em acompanhamento clínico em nosso serviço.

Em conclusão, a DC, mesmo sendo rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de linfadenomegalias, particularmente as mediastínicas. O derrame pleural pode ser uma forma de apresentação da doença. O tratamento cirúrgico pode ser curativo na maioria dos casos.

Referências

1. Castleman B, Towne VW. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 40001: Hyperplasia of mediastinal lymph nodes. *N Engl J Med*. 1954;250(1):26-30.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9(4):822-30.
3. 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(3):670-83.
4. Harrison EG Jr, Bernatz PE. Angiofollicular mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Arch Pathol*. 1963;75:284-92.
5. Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(3):211-31.
6. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*. 1993;20(6):636-47.
7. 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(3):670-83.
8. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 1998;128(8):657-62.
9. Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(4):354-9.
10. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1985;16(2):162-72.
11. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*. 2005;129(1):3-17.
12. Marques CD, Nunes PS, Duarte AL, Cavalcanti FS. Doença de Castleman mimetizando doença de Still do adulto. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(5):331-4.
13. Oliveira CV, Gonçalves CE, Almeida VF, Oliveira AM, Pimenta FC. Doença de Castleman localizada abdominal. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27(2):133-7.
14. Krawczun GA, Garcia CM, Ito K, Ferreira Filho OF, Thomson JC. Castleman disease or angiofollicular hyperplasia as a

- solitary pulmonary nodule: case report J. Bras. Pneumol. 2007;33(2):226-8.
15. Ko SF, Ng SH, Hsieh MJ, Lin JW, Huang CC, Lee TY, et al. Castleman disease of the pleura: experience with eight surgically proven cases. Ann Thorac Surg. 2003;76(1):219-24.
16. Reynolds SP, Gibbs AR, Weeks R, Adams H, Davies BH. Massive pleural effusion: an unusual presentation of Castleman's disease. Eur Respir J. 1992;5(9):1150-3.
17. Antonângelo L, Vargas FV, Teixeira LR, Vaz MA, Sales MM, Moreira LC, et al. Primary effusion lymphoma in an immunocompetent patient. J. Bras. Pneumol. 2005;31(6):563-6.
18. Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. Lancet Infect Dis. 2002;2(6):344-52.
19. Niedermeyer HP, Arnold W. Etiopathogenesis of otosclerosis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2002;64(2):114-9.