

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Curso de Hematologia e Hemoterapia

**LETICIA GONTIJO PORTO**

Doença de Castleman

RIO DE JANEIRO

2018

LETICIA GONTIJO PORTO

## Doença da Castleman

---

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do curso de hematologia e hemoterapia.

---

Orientador: Dr Yung Bruno de Mello Gonzaga

RIO DE JANEIRO

2018

---

### DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por todo o apoio que me foi dado, pela torcida e principalmente pelo amor incondicional.

Às minhas amigas de residência, por toda parceria durante esses dois anos de muito estudo e dedicação.

---

## AGRADECIMENTO

Aos pacientes, que são o motivo pelo qual estou aqui hoje. Por eles todo o estudo, o esforço, as noites em claro e a dedicação. Para poder curar às vezes, mas aliviar a dor sempre.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	09
FISIOPATOLOGIA.....	10
CLASSIFICAÇÃO.....	12
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
DIAGNÓSTICO.....	16
AVALIAÇÃO PRÉ TRATAMENTO.....	18
TRATAMENTO.....	18
SEGUIMENTO PÓS TRATAMENTO.....	21
COMPLICAÇÕES.....	22
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

## RESUMO

Doença de Castleman (DC) é uma patologia linfoproliferativa rara e heterogênea. Comumente associada com a infecção pelo HIV e/ou HHV-8. Apresenta-se de duas formas clínicas distintas: unicêntrica e multicêntrica, que possuem diferente prognóstico e tratamento. Pode evoluir para LNH ou LH. A forma unicêntrica acomete uma cadeia linfonodal e os sintomas constitucionais são mais raros do que na forma multicêntrica, cuja clínica é mais exuberante, com acometimento de várias cadeias linfonodais e órgãos extra-nodais. O diagnóstico é realizado através de exame físico, laboratorial, de imagem e histopatológico. Ocorre produção autônoma de IL-6 pelos linfonodos acometidos, que ao serem retirados há redução nos níveis desta interleucina e melhora dos sintomas. Através do histopatológico de biópsia excisional do linfonodo acometido o diagnóstico é confirmado. Há quatro subtipos histológicos: hialinovascular, plasmacítico, misto e plasmablástico. O tratamento de escolha da DC unicêntrica é a ressecção cirúrgica do linfonodo acometido, outra opção é a radioterapia quando na impossibilidade de realizar o procedimento cirúrgico. Já na forma multicêntrica é necessário tratamento sistêmico. Na forma idiopática (sem evidências de infecção pelo HIV ou HHV-8) é preferível a monoterapia com agentes imunomoduladores anti IL-6 e na indisponibilidade destes, o rituximabe é uma opção efetiva. Quando há doença mais avançada opta-se pela combinação do rituximabe com quimioterapia citotóxica. Nos casos de infecção pelo HIV e HHV-8 utiliza-se o ganciclovir combinado com o rituximabe, associando quimioterapia citotóxica na doença mais avançada. A terapia antirretroviral é adicionada quando a contagem de CD4 estiver baixa, carga viral alta ou na presença de sarcoma de Kaposi.

Devido a raridade e a heterogeneidade da apresentação da DC é importante uma revisão bibliográfica do assunto a fim de esclarecer desde o diagnóstico até o tratamento adequado dessa patologia para que seja possível a obtenção de melhores resultados na prática clínica no atendimento desses pacientes.

Palavras-chaves: Doença e Castleman, interleucina-6, linfadenopatia

## ABSTRACT

Castleman's disease (CD) is a rare and heterogeneous lymphoproliferative disorder. Commonly associated with HIV and / or HHV-8 infection. It presents two distinct clinical forms: unicentric and multicentric, which have different prognosis and treatment. It can progress to NHL or HL. The unicentric form affects one lymph node chain and the constitutional symptoms are rarer than in the multicentric form, whose clinic is more exuberant, with involvement of several lymph node chains and extra-nodal organs. The diagnosis is made with physical exam, laboratory, imaging and pathologic confirmation. Autonomic production of IL-6 occurs through the lymph nodes involved, which when removed, reduces the levels of this interleukin and improves symptoms. Through patologic review of a excisional biopsy of affected lymph node, the diagnosis is confirmed. There are four histological subtypes: the hyaline vascular variant, the plasma cell variant, mixed and the plasmablastic variant. The best treatment for unicentric CD is surgical resection of the affected lymph node, another option is radiotherapy when it is impossible to perform the surgical procedure. In the multicentric form, systemic treatment is necessary. In idiopathic form (without evidence of HIV or HHV-8 infection) the monoclonal antibodies target against IL-6 or the IL-6 receptor are preferred and in the unavailability of these, rituximab is an effective option. When there is more advanced disease we opt for the combination of rituximab with cytotoxic chemotherapy. In cases of HIV and HHV-8 infection, ganciclovir combined with rituximab is used, associating cytotoxic chemotherapy in the most advanced disease. Antiretroviral therapy is added when the CD4 count is low, higher HIV load or active Kaposi sarcoma.

Due to the rarity and heterogeneity of the CD presentation, a bibliographic review of the subject is important in order to clarify from the diagnosis to the appropriate treatment of this pathology so that it is possible to obtain better results in clinical practice in the care of these patients.

**Keywords:** Castleman disease, interleukina 6, lymphadenopathy

## DOENÇA DE CASTLEMAN

### ❖ INTRODUÇÃO

A doença de Castleman (DC), também conhecida como hiperplasia nodular gigante ou hiperplasia angiofolicular linfoide, é uma patologia rara, cuja incidência na população ainda não é bem definida. Essa doença consiste em uma hiperplasia angiofolicular dos linfonodos. Existem algumas teorias que tentam explicar sua etiologia, mas nenhuma foi ainda muito bem definida. A DC não é caracterizada como uma neoplasia, apesar de ser uma desordem linfoproliferativa, porém é um fator de risco para tal, como os linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgking (LNH). É classificada em dois tipos clínicos: unicêntrica e multicêntrica, que possuem prognósticos diferentes. Pode estar associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com o herpes vírus 8 (HHV-8). A faixa etária acometida pela DC também depende da sua forma clínica, em que se vêem pacientes de faixa etária mais jovens, entre 30-34 anos, no tipo unicêntrico enquanto no multicêntrico, quando não associado ao HIV, são observados adultos entre 49-66 anos e quando há infecção pelo vírus a idade dos pacientes gira em torno de 36-40 anos.

Foi descrita inicialmente na década de 1950 pelo Dr Benjamin Castleman, um patologista do Massachusetts General Hospital, que identificou uma série de pacientes com hiperplasia de linfonodos mediastinais, onde foram observados pequenos folículos hialinizados e grande proliferação vascular interfolicular (variante hialinovascular). Posteriormente foram identificados linfonodos com similar proliferação vascular, associada com grande hiperplasia dos centros germinativos e células plasmáticas policlonais interfoliculares (variante plasmocítica), em ambas há marcante proliferação vascular na região interfolicular.

Esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a doença de Castleman, desde sua fisiopatologia até as novas terapêuticas utilizadas, para poder orientar os profissionais da área de saúde no acompanhamento dos pacientes com tal diagnóstico.



## ❖ FISIOPATOLOGIA

A etiologia da DC ainda não é bem definida, porém existem algumas hipóteses para explicá-la:

- A participação da interleucina 6 (IL-6): A IL-6 é uma citocina produzida por linfócitos T, B, monócitos, fibroblastos e células endoteliais, que estimulam a proliferação e a diferenciação linfocitária e podem estimular outras células hematopoiéticas. Esta citocina é produzida em vários processos inflamatórios, o que leva inclusive ao desenvolvimento de sintomas constitucionais e regulação da produção de hepcidina pelo fígado, o que diminui a absorção e a liberação de ferro para o organismo, acarretando em anemia nas doenças crônicas. Recentemente foi descoberto também o papel da IL-6 em células tumorais e na angiogênese.

Na DC a participação da IL-6 é fundamental, tanto na doença unicêntrica quanto na multicêntrica. A produção dessa citocina ocorre nos linfonodos acometidos, e é responsável pelos sintomas constitucionais presentes nessa patologia. Quando é realizada a ressecção de tais linfonodos há redução nos níveis da IL-6 e conseqüentemente melhora dos sintomas. Não se sabe ao certo quais células produzem a IL-6, acredita-se que células blásticas B do centro germinativo, células dendríticas dos folículos ou células presentes na região interfolicular possam ser as responsáveis por essa produção.

Estudos comprovaram a importância da IL-6 no desenvolvimento da DC através da realização de alterações genéticas em ratos, ao estimularem a produção dessa citocina, ocorria o desenvolvimento de uma síndrome de “Doença de Castleman like”, caracterizada por linfonodopatia generalizada, leucocitose, febre, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia policlonal e organomegalia. A partir desse achado foi estudada uma terapêutica alvo para a doença, com uso de anticorpos monoclonais contra receptores da IL-6, nesses estudos o grupo de animais modificados geneticamente ao receberem a terapia não desenvolviam sintomas, diferentemente do grupo controle, que não recebia a droga e iniciavam a sintomatologia. Outro achado dos estudos foi que após a ressecção cirúrgica dos linfonodos acometidos na doença unicêntrica, os níveis de IL-6 normalizavam,

corroborando ainda mais a hipótese da participação dessa interleucina na patogenia da doença.

- Estímulo viral: Há uma associação entre DC multicêntrica e sarcoma de kaposi no paciente com a síndrome da imunodeficiência humana (SIDA). Na década de 1980, com o grande aumento na incidência da SIDA, foi frequentemente observada essa associação, em que 75% dos pacientes infectados com o HIV e 13% dos não infectados desenvolveram ou iriam desenvolver sarcoma de Kaposi [7]. O HHV-8 foi isolado de pacientes com infecção pelo HIV e sarcoma de Kaposi em 1994. Esse vírus foi associado também a outras patologias. Em 1995 foi realizado o primeiro estudo que confirmou a contribuição do HHV-8 na etiopatogenia da DC. O HHV-8 tem a capacidade de infectar diferentes tipos de células, incluindo linfócitos B, macrófagos e células endoteliais. Enquanto o sarcoma de Kaposi tem origem em células endoteliais, a DC é uma disordem linfoproliferativa B, dessa forma acredita-se que o tipo de célula infectada pelo HHV-8 determine a doença que o paciente apresentará. Na DC multicêntrica esse herpesvírus tende a infectar preferencialmente células B de memória IgM, que se proliferam e diferenciam com características de plasmablastos.

A imunohistoquímica demonstra o vírus no interior dos plasmablastos no subtipo multicêntrico associado com HHV-8, e não são encontradas no subtipo multicêntrico idiopático.

- Infecção pelo HIV: A DC é rara nos pacientes com infecção pelo HIV, porém é altamente agressiva. Contagem de CD-4 abaixo de 200/microL, idade mais avançada e raça não-branca são fatores de risco para o desenvolvimento da DC. Essa associação aumentou com o passar dos anos e com o uso da terapia antirretroviral (TARV) no tratamento do HIV. Um estudo prospectivo que comparou a incidência de DC multicêntrica e sarcoma de Kaposi em pacientes infectados pelo HIV, em três eras diferentes: antes do TARV, inicialmente ao uso do TARV e tardiamente ao uso do TARV, pôde concluir que a incidência aumentou para DC: 0.6, 2.8 e 8.3 casos/ 10.000 pacientes/ ano respectivamente, enquanto que para o Sarcoma de Kaposi reduziu consideravelmente: 520, 85, 63 casos/ 10.000 pacientes/ano [1]. A explicação para esse aumento na associação entre DC e uso de TARV no HIV ainda é incerta, uma possibilidade é que a desregulação imune é mais

importante do que a imunodeficiência em si para o desenvolvimento da DC nesses pacientes.

#### ❖ CLASSIFICAÇÃO

A DC é classificada como unicêntrica e multicêntrica, que pode ou não estar associada com a infecção pelo HHV-8.

O subtipo unicêntrico é caracterizado pelo acometimento de apenas um grupo linfonodal e geralmente não está associada à infecção com HIV ou HHV-8.

O subtipo multicêntrico associado ao HHV-8 se caracteriza pelo acometimento de um maior número de sítios linfonodais, podendo acometer inclusive órgãos extra-nodais. Está associada com a infecção pelo HHV-8. Acomete frequentemente pacientes imunocomprometidos, como aqueles infectados pelo HIV.

O subtipo multicêntrico idiopático, assim como o associado ao HHV-8, acomete várias áreas linfonodais e órgãos extra-nodais, porém sem associação com a infecção pelo HHV-8 e HIV. Está relacionado com níveis séricos mais elevados de citocinas, como a IL-6.

Histologicamente a DC se classifica da seguinte forma: hialin vascular, tipo plasmacítico, misto e plasmablástico.

A variante hialin vascular é caracterizada por pequenos folículos hialin vasculares com proliferação capilar e agregados de células dendríticas, centro germinativo diminuído e zona do manto aumentada com pequenos linfócitos em “casca de cebola” (Fig. 1). Está associado principalmente à doença localizada, sendo muitas vezes assintomática e possuindo um bom prognóstico. Raramente é encontrada no tipo multicêntrico.

Tipo plasmocítico é caracterizado por grandes folículos linfóides, com hiperplasia do centro germinativo e grande quantidade de células plasmáticas policlonais interfoliculares (Fig.2). É mais comum na forma multicêntrica, podendo

estar associada ou não à infecção pelo HIV ou HHV-8. É encontrado mais raramente na forma unicêntrica.

O subtipo misto apresenta áreas de características hialin vascular e outras do tipo plasmacítico. Sendo o mais incomum.

Subtipo Plasmablástico se caracteriza por grandes células IgM abrigando o HHV-8 na zona do manto (Fig 3), tais células apresentam imunofenótipo não compatível completamente com as células plasmablásticas, podendo ser positivas para CD-20 e negativas para CD-138. Apresentam restrição de cadeia leve lambda. Usualmente encontrado na forma multicêntrica e associado com a infecção pelo HIV. Possui prognóstico desfavorável, geralmente com casos agressivos da doença e pode evoluir para o linfoma plasmablástico. Pacientes com essa forma da doença podem apresentar síndrome POEMS ou Síndrome Crow-Fukase, caracterizadas por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, aumento de proteína monoclonal e alterações cutâneas (como hiperpigmentação ou hipertricose), acrescentando-se anasarca à segunda síndrome.

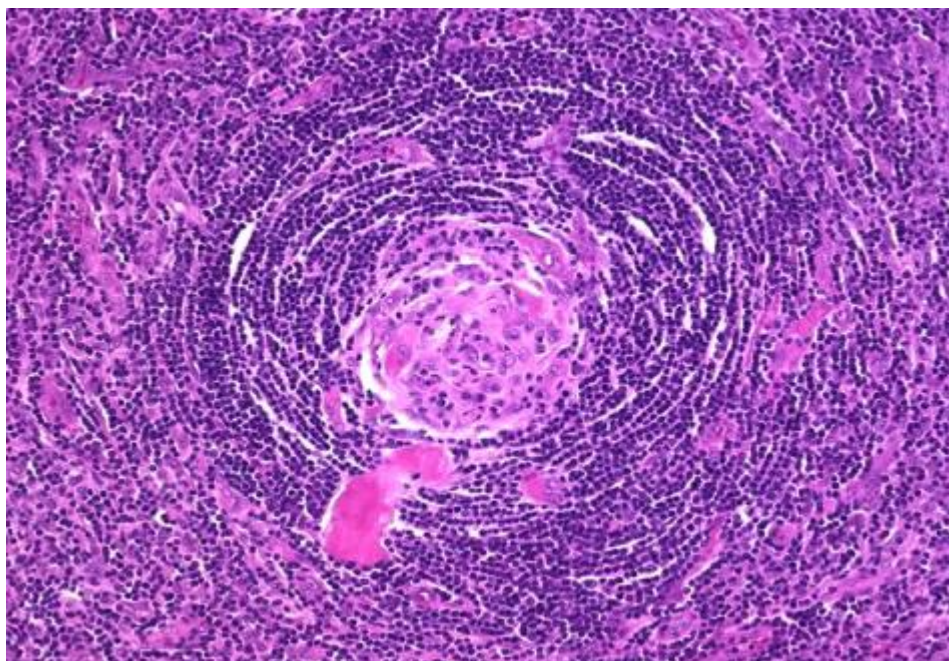


Fig. 1: Tipo hialin vascular. Característico aumento da zona do manto em aspecto de casca de cebola. Centro germinativo hialinizado com aumento da vascularidade.

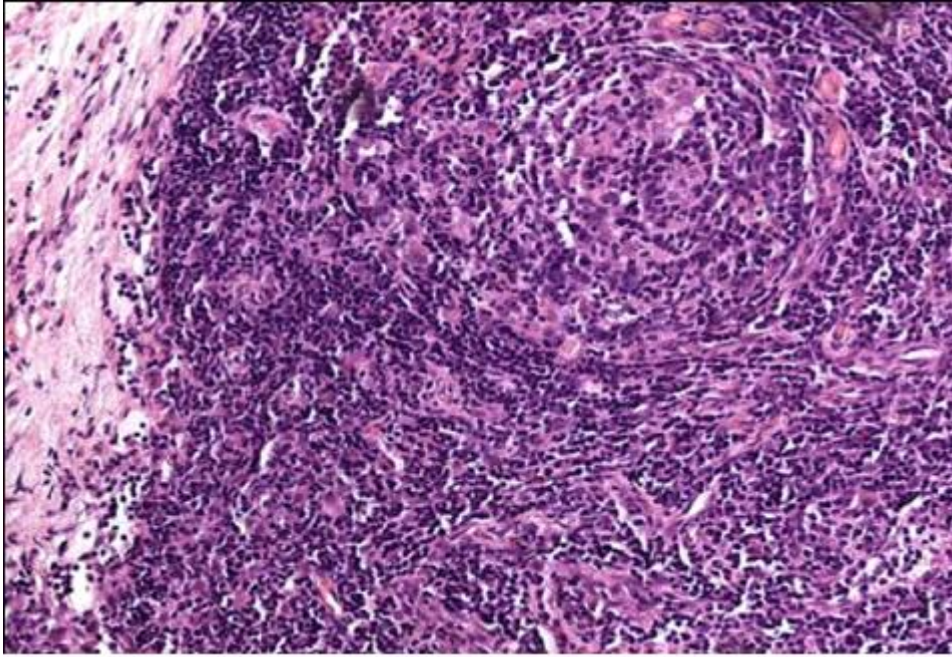


Fig.2: Tipo plasmocítico. Folículo reativo, centro germinativo hiperplásico, células plasmáticas interfoliculares, com proliferação vascular.

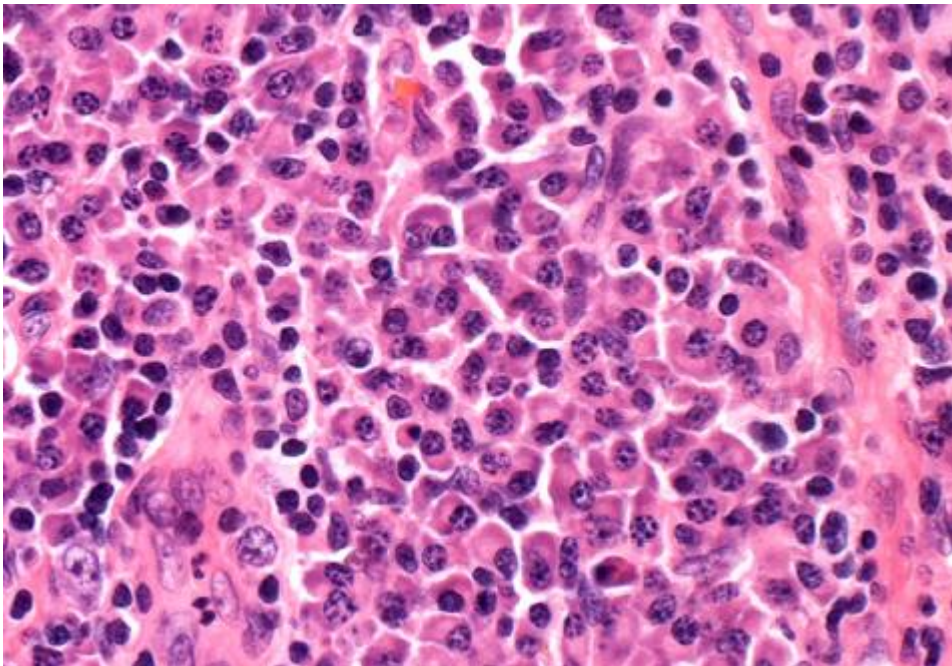


Fig. 3: Variante plasmablástico. Grandes plasmablastos em zona do manto.

## ❖ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Castleman possui uma apresentação clínica muito heterogênea, podendo apresentar-se desde a forma assintomática até com a presença de inúmeros sintomas sistêmicos.

Na forma unicêntrica os sintomas costumam estar restritos ao local da linfonodomegalia, que tende a ser mais central. Pode haver compressão de órgãos adjacentes aos conglomerados linfonodais. Os sítios mais comumente acometidos são: torácico, cervical, abdominal e retroperitoneal, em ordem decrescente. Na região cervical os sintomas surgem mais precocemente, porém em áreas como abdome ou mediastino tendem a iniciar mais tardiamente, quando há uma grande massa tumoral. Não são incomuns casos assintomáticos nessa forma localizada da doença, assim como a apresentação de poucos sintomas sistêmicos.

A forma multicêntrica se apresenta com sintomatologia mais rica, uma vez que um número maior de cadeias linfonodais e órgãos extra-nodais são acometidos. Menos de 10% dos casos são assintomáticos.

A distribuição linfonodal nessa forma da doença tende a ser tanto central quanto periférica e o acometimento de cadeias mediastinais ou abdominais ocorre principalmente em pacientes infectados pelo HIV. Apresenta mais comumente sintomas constitucionais como febre, sudorese noturna, emagrecimento, inapetência e fadiga. Alguns pacientes podem apresentar também: edema periférico ou serosite decorrentes da maior permeabilidade vascular; achados cutâneos, como rash, pênfigo ou hemangioma; alterações neurológicas como neuropatia periférica sensorial ou motora. Algumas manifestações autoimunes também podem estar presentes, como anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica idiopática e hemofilia adquirida pela deficiência do fator VIII, devido ao estímulo na produção de auto-anticorpos pela IL-6.

Recentemente no Japão foi descrita a síndrome TAFRO, caracterizada por linfadenopatia de pequeno volume, com histopatológico compatível com CD, geralmente tipo misto ou menos comumente o tipo hialinovascular, associado com trombocitopenia, ascite, mielofibrose, disfunção renal e organomegalia.

A evolução da doença multicêntrica é variável, alguns pacientes podem apresentar história de alguns anos desde o início dos sintomas, enquanto outros possuem uma doença mais aguda, como é o caso principalmente daqueles infectados pelo vírus HIV.

#### ❖ DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de Doença de Castleman se dá em pacientes que apresentam linfonodomegalia periférica com sintomas constitucionais e muitas vezes organomegalia associada. O diagnóstico é feito através da anamnese, exame físico, exames laboratoriais, de imagem e histopatológico.

Em alguns casos a suspeita da DC se inicia devido achados acidentais nos exames de rotina, já que alguns pacientes podem ser assintomáticos ao diagnóstico.

- Exame físico: é possível encontrar linfonodomegalias em qualquer cadeia linfonodal, podendo haver uma ou mais áreas acometidas. Pode-se notar também o acometimento de órgãos extra-nodais, como fígado e baço, através de hepatoesplenomegalia palpável.

- Exames laboratoriais: podem ser encontrados os seguintes achados: anemia leve à moderada ( padrão de anemia de doença crônica, devido à elevação da hepcidina acarretada pelos altos níveis de IL-6), trombocitopenia ou trombocitose, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, disfunção renal, aumento do PCR, da desidrogenase láctica (DHL), da IL-6 e Fator de crescimento endotelial vascular.

Sorologia para HHV-8 não tem se mostrado muito útil no diagnóstico da DC, pois apesar da infecção por esse vírus ser comumente vista nesses pacientes, isso ocorre devido à imunossupressão presente, que dificulta a produção de anticorpos. Dessa forma a infecção pelo HHV-8 pode ser confirmada através da contagem da carga viral ou da imunohistoquímica do linfonodo.

- Exames de imagem: Seus achados são inespecíficos, porém importantes para elucidar áreas linfonodais ou órgãos extra-nodais acometidos, mesmo aqueles

que não são possíveis de serem detectados no exame físico. Ajudam também a guiar o melhor sítio para ser realizada a biópsia.

Radiografia de tórax => algumas alterações que podem estar presentes são: infiltrado pulmonar reticular bilateral ou em vidro fosco, alargamento de mediastino e derrame pleural bilateral.

Tomografia computadorizada (TC) => É o exame de imagem mais comumente utilizado. Pode-se observar linfonodomegalia nas TCs de região cervical, tórax, abdome e pelve. Outros achados possíveis na TC de tórax: alargamento de mediastino, nódulos subpleurais, espessamento dos septos interlobulares ou peribroncovascular, opacidades em vidro fosco, áreas de consolidação e derrame pleural. Na TC de abdome: organomegalia.

PET-TC => Mais sensível para visualização de linfonodos menores acometidos. Não costuma apresentar alto SUV, variando normalmente entre de 2,5 a 5.

Ultrassonografia => Pode ser utilizada para visualizar possíveis linfonodos ou órgãos intra-abdominais acometidos

Ressonância magnética => Mais utilizada quando há suspeita de acometimento do sistema nervoso central.

- Exame histopatológico: Confirma o diagnóstico da doença de Castleman. Muitas vezes é difícil a diferenciação entre DC e linfoma apenas com a microscopia, dessa forma se faz necessária a complementação diagnóstica com a imunohistoquímica. Geralmente o linfonodo mais alterado no exame de imagem é o escolhido para ser biopsiado. Algumas vezes há necessidade de repetição do exame, quando o resultado é inconclusivo mas a suspeita diagnóstica permanece alta.

No histopatológico é observada a expansão nodal policlonal, que mantém a estrutura do linfonodo parcialmente intacta e com características das variantes hialino-vascular, plasmacítico, misto ou plasmablastico.



## ❖ AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Após a confirmação da suspeita diagnóstica de DC é necessário que sejam realizados alguns exames complementares a fim de esclarecer a extensão do acometimento da doença e possíveis comorbidades que são importantes para a escolha do tratamento.

Exames de imagem são realizados para avaliar todas as cadeias linfonodais envolvidas.

Exames laboratoriais realizados: hemograma completo, dosagem de albumina e de imunoglobulinas, DHL, função hepática e renal, sorologias para hepatite B e HIV, reagentes de fase aguda (PCR, ferritina, Velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio), dosagem de IL-6, eletroforese e imunoeletroforese de proteínas séricas, sorologias para auto-imunidade quando suspeita clínica.

## ❖ TRATAMENTO

O fator mais importante para definir o tipo de tratamento é a classificação da doença de Catleman em unicêntrica ou multicêntrica.

A realização de procedimento cirúrgico com ressecção completa dos linfonodos acometidos na forma unicêntrica é o tratamento curativo de escolha. Em alguns casos é necessária realização de cirurgia “debulking”, quando há risco de compressão de alguma estrutura nobre pela massa linfonodal ou para controle de sintoma local. Terapia sistêmica pode ser utilizada para reduzir o tamanho da massa e facilitar a realização da cirurgia em seguida.

Em alguns casos nos quais o procedimento cirúrgico não pode ser realizado, a radioterapia passa a ser uma opção viável.

Na forma multicêntrica o tratamento de escolha vai depender da gravidade da doença assim como se o paciente é infectado com os vírus HIV ou HHV-8.

O tratamento pode consistir em quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia. Algumas opções possíveis são: anticorpo anti- IL-6 (siltuximabe), anticorpo anti receptor de IL-6 (tocilizumabe), anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) com ou sem corticoide e/ou quimioterapia citotóxica. Já nos pacientes infectados com HIV uma opção terapêutica é o tratamento da doença de base, com terapia antirretroviral (TARV), assim como naqueles infectados com HHV-8, nos quais pode ser administrado ganciclovir.

Nos casos de pacientes não infectados com HIV ou HHV-8 e que não possuem doença muito avançada, pode ser realizada imunoterapia isolada, sendo os inibidores de IL-6 a primeira escolha, siltuximabe ou tocilizumabe. Estudos demonstram uma sobrevida livre de recaída de 94% a 95% e 79% a 85% em dois anos, respectivamente, para essas drogas [1]. Caso essas terapias não estejam disponíveis pode-se utilizar o rituximabe. Esse anticorpo anti-CD20 também é utilizado como terapia de segunda linha quando há progressão da doença com o uso dos inibidores de IL-6.

O tocilizumabe foi aprovado em 2005 no Japão para o tratamento da DC multicêntrica, porém ainda sem aprovação na Europa e nos EUA. O Siltuximabe foi aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento da DC multicêntrica HIV e HHV-8 negativos. No Brasil o siltuximabe é aprovado pela ANVISA para o tratamento da doença de Castleman, mas o tocilizumabe foi aprovado até o momento apenas para o tratamento de artrite reumatóide.

A escolha pela imunoterapia isolada possui menor toxicidade quando comparada com a associação à quimioterapia citotóxica ou com quimioterapia isolada. A toxicidade mais comumente observada com o uso dessas drogas são: prurido, rash, ganho de peso, hiperuricemia e infecções do trato respiratório. São contra-indicadas em pacientes com quadro infeccioso grave.

Já nos pacientes com doença mais avançada, a combinação de imunoterapia com quimioterapia passa a ser a melhor escolha, como o rituximabe com etoposídeo (100mg/m<sup>2</sup>) por 4 semanas. Nesses casos utiliza-se o anti-CD20, já que a associação de inibidores de IL-6 com quimioterapia ainda é limitada.

O uso de esquema quimioterápico mais agressivo, como CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ou CVAD (ciclofosfamida,

vincristina, doxorubicina e dexametasona), pode ser necessário em pacientes selecionados, alcançando uma resposta completa durável, como avaliado em alguns estudos, que demonstraram resposta completa em aproximadamente 50% dos pacientes [2].

O uso de quimioterapia isolada, como a vimblastina ou etoposídeo, leva ao alívio dos sintomas e à resposta parcial da doença, porém quando a terapia é descontinuada, dentro de duas a três semanas retornam os sintomas, necessitando de tratamento de manutenção. Sendo assim, quando necessário o uso de quimioterapia opta-se pela combinação com imunoterapia.

Corticoterapia foi frequentemente utilizada no tratamento da doença multicêntrica sem associação com HIV, porém não costuma apresentar uma resposta durável. Ultimamente seu uso está restrito ao controle de sintomas ou em associação com esquema quimioterápico como CHOP ou CVAD.

Bortezomibe é uma droga que tem demonstrado eficácia no tratamento de alguns pacientes com DC multicêntrica associada à síndrome POEMS [3], uma vez que reduz os níveis de IL-6. Pode ser utilizado em monoterapia ou associado a outros agentes, como a talidomida, como uma opção de tratamento.

Quando há infecção pelo HIV ou HHV-8, associa-se ganciclovir ao rituximabe. A quimioterapia citotóxica, como etoposídeo, é acrescentada nos casos de doença mais avançada. Quando o paciente apresenta baixa contagem de CD-4, alta carga viral ou sarcoma de Kaposi é aconselhável associar também a terapia antirretroviral.

O ganciclovir reduz a replicação viral do HHV-8, sendo uma ótima opção terapêutica na DC, cujas manifestações clínicas estão relacionadas diretamente com a carga viral desse herpesvirus. Essa droga deve ser mantida posteriormente como terapia de manutenção nos casos de infecção não só com HHV-8, mas também com HIV.

Outros agentes antivirais podem ser utilizados, porém existem poucos estudos dessas drogas no tratamento da DC.

Nos pacientes infectados com HIV a terapia antirretroviral é de suma importância para aumentar a contagem de CD4 e reduzir a carga viral a fim do paciente apresentar melhor tolerância ao tratamento quimioterápico, menos

infecções oportunistas e melhores resultados à terapia empregada. Deve-se evitar o uso da zidovudina pela elevação do risco de mielotoxicidade quando realizada juntamente com a quimioterapia. Outros efeitos adversos ou alterações no metabolismo das drogas (tanto do TARV quanto dos quimioterápicos) não têm sido muito relatados nos estudos.

O rituximabe tem demonstrado resposta significativa no tratamento da DC multicêntrica em pacientes infectados com HIV, tanto em monoterapia quanto em terapia combinada, mesmo quando utilizado como esquema de resgate. Porém cabe ressaltar que alguns pacientes com sarcoma de Kaposi podem apresentar exacerbação das lesões cutâneas com o uso dessa droga.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é raramente utilizado no tratamento da doença de Castleman. Na falha ao tratamento de primeira linha e transformação para linfoma não-Hodgkin, essa terapia passa a ser vista como uma opção viável, apresentando longo tempo de remissão [4].

#### ❖ SEGUIMENTO PÓS TRATAMENTO

O prognóstico da DC é variável e depende basicamente do tipo da doença. Enquanto pacientes com a doença unicêntrica possuem bom prognóstico e boa resposta ao tratamento, o tipo multicêntrico associado com HIV ou HHV-8 possuem o pior prognóstico.

Após o término do tratamento, geralmente após quatro ciclos, deve-se reavaliar o status da doença, para definir sua resposta, através de anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma completo, PCR, DHL, dosagem de imunoglobulinas, função hepática e renal, dosagem de IL-6) e de imagem. A melhora dos sintomas é um critério muito importante de resposta.

O PET-TC é o exame de imagem de escolha para avaliar presença de massas residuais, assim como a atividade da doença.

Caso o paciente apresente resposta ao tratamento, porém mantenha doença em atividade, a terapia utilizada pode ser repetida após dois a três meses, ou nos casos dos inibidores da IL-6, esses podem ser continuados até progressão da doença, a fim de manter a resposta obtida, diferentemente do rituximabe isolado ou associado à quimioterapia, que deve ser descontinuado e administrado mais tardiamente no momento da recaída. A manutenção com rituximabe na DC multicêntrica não é bem definida

Quando há uma resposta pelo menos parcial, deve-se manter o acompanhamento periódico do paciente, com realização de exame físico e laboratorial, para avaliar complicações do tratamento ou progressão da doença.

Quando ocorre remissão completa, o exame de imagem deve ser realizado anualmente até um seguimento de cinco anos livre de doença.

#### ❖ COMPLICAÇÕES

Infecções graves, desenvolvimento de neoplasias e progressão da própria doença de Castleman podem ser fatais.

Existe forte associação entre Linfoma não-Hodgkin e DC, onde 15% a 20% dos pacientes com DC desenvolvem LNH, sendo o difuso de grandes células B o principal subtipo. Não foi visto nos estudos relação entre esta associação e a infecção pelo HIV nesses pacientes, diferentemente do que ocorre com o HHV-8 que está fortemente associado.

O desenvolvimento de linfoma de Hodgkin nos pacientes com DC é menos comum do que o LNH.

Cerca de 50% dos pacientes com síndrome POEMS possuem DC multicêntrica do tipo plasmacítico. Sendo sua maioria associada com a infecção pelo HHV-8, que não é visto com tanta frequência nos casos de POEMS isolado.

Outra associação que pode ser observada com certa frequência é entre DC e amiloidose.

## ❖ CONCLUSÃO

Desde sua primeira descrição na década de 1950, a Doença de Castleman tem apresentado grandes avanços, desde descobertas acerca de sua fisiopatologia até as novas terapias-alvos que estão sendo desenvolvidas e utilizadas no seu tratamento.

Devido sua raridade e heterogeneidade de apresentação, a DC não é facilmente diagnosticada. Deve ser suspeitada em pacientes que apresentem linfadenopatia solitária ou generalizada, com ou sem sintomas constitucionais. A realização de exame físico completo a fim de avaliar cadeias linfonodais possivelmente acometidas, assim como órgãos extra-nodais, é imprescindível. Exames laboratoriais, de imagem e a confirmação histopatológica completam a rotina diagnóstica.

Classificada em unicêntrica e multicêntrica, possuem grandes diferenças em suas apresentações clínicas, tratamento e prognóstico. Enquanto a primeira é caracterizada por acometer apenas uma cadeia linfonodal, com poucos sintomas constitucionais, podendo inclusive ser assintomática à apresentação, a segunda possui manifestações clínicas variadas, com acometimento de linfonodos generalizados, órgãos extra-nodais e sintomas como febre, emagrecimento e sudorese noturna são comumente encontrados.

DC possui associação frequente com a infecção pelo HIV e HHV-8, principalmente na forma multicêntrica.

Histologicamente é classificada em: hialinovascular, plasmacítico, misto e plasmablástico.

Com a confirmação da produção autônoma de IL-6 pelos linfonodos acometidos pela doença, o que inclusive justifica parte da apresentação clínica dessa patologia, pôde-se obter avanços em seu tratamento, com terapias-alvos direcionadas para o bloqueio da ação dessa interleucina.

Ainda há muito a ser desvendado sobre a DC, já que poucos estudos relatam acerca dessa patologia, porém toda a evolução vista desde sua descoberta

conseguiu esclarecer o entendimento da doença e auxiliar bastante para melhorar o acompanhamento desses pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Jon C Aster, MD, Jennifer R Brown, MD, PhD, Nikhil C Munshi, MD. **Multicentric Castleman's disease**- upToDate.
- 2- Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. **Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy**. Cancer 2001; 92:670.
- 3- Wang X, Ye S, Xiong C, et al. **Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease**. Jpn J Clin Oncol 2011; 41:1221.
- 4- Advani R, Warnke R, Rosenberg S. **Treatment of multicentric Castleman's disease complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem-cell support**. Ann Oncol 1999; 10:1207.
- 5- Denise de Fatima Forteski, Fernanda Calil Machado Netto, Andrea Barranjard Vannucci Lomonte, Bruno César Cavalcanti dos Anjos, Maria Claudia Nogueira Zerbini, Cristiano Augusto de Freitas Zerbini. **Doença de Castleman multicêntrica não associada aos vírus HHV-8 e HIV**. Rev. Bras. Reumatol. vol.54 no.4 São Paulo July/Aug. 2014
- 6- Kah-Llok Chan, Stephen Lade, H Miles Prince, Simon J Harrison. **Update and new approaches in the treatment of Castleman disease**. Journal of Blood Medicine 2016;7 145-158.
- 7- 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



- 8- Ibrahiem Seed-Abdul Rahman, Ali M. Al-Amri. **Castleman disease.** Korean J Hematol 2012;47:163-77.