

# Doença de Castleman multicêntrica em paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana

Multicentric Castleman disease in a patient infected with the human immunodeficiency virus



Tobias Garcez de Jesus Junior<sup>1\*</sup>  
Jamal Muhamad Abdul Hamid Suleiman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Infectologia Emílio Ribas,  
São Paulo - São Paulo - Brasil.



**Submetido:** 1 Fevereiro 2022

**Aceito:** 2 Maio 2022

**Publicado:** 15 Julho 2022

**\*Autor para correspondência:**

Tobias Garcez de Jesus Junior  
E-mail: tobiasgarcez@gmail.com

## RESUMO

Doença de Castleman consiste num distúrbio linfoproliferativo raro com apresentações clínicas, histológicas e etiológicas distintas, podendo se apresentar como linfadenopatia localizada ou doença sistêmica. A apresentação da Doença de Castleman multicêntrica tem associação com herpes vírus humano-8 sobretudo em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e ocasionalmente é encontrado com Sarcoma de Kaposi. Apresentamos um caso pouco descrito na literatura de um homem de 41 anos com diagnóstico recente de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e elevada carga viral que evoluiu com linfonodomegalia periférica associada a Doença de Castleman multicêntrica e Sarcoma de Kaposi após o início de terapia antirretroviral.

**Descritores:** Hiperplasia do Linfonodo Gigante. Linfoma Relacionado a AIDS. Herpesvirus Humano 8. Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune. Sarcoma de Kaposi; Relato de Caso.

## ABSTRACT

Castleman disease is a rare lymphoproliferative disorder with distinct clinical, histological and etiological presentations that may present as localized lymphadenopathy or systemic disease. The presentation of multicentric Castleman Disease is associated with human herpes virus-8, especially in patients infected with the human immunodeficiency virus and occasionally found with Kaposi's Sarcoma. We present a case rarely described in the literature of a 41-year-old man with a recent diagnosis of human immunodeficiency virus infection and high viral load who developed peripheral lymph node enlargement associated with multicentric Castleman Disease and Kaposi's Sarcoma after starting antiretroviral therapy.

**Headings:** Castleman Disease. Lymphoma, AIDS-Related. Herpesvirus 8, Human. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Sarcoma, Kaposi; Case Report.

## INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1954 como uma massa mediastinal e o histopatológico com tecido linfoide hiperplásico e centros germinativos hialinizados<sup>1</sup>, a doença de Castleman (DC) refere-se atualmente a um grupo de diferentes entidades de doenças linfoproliferativas. O diagnóstico geralmente é confirmado pela histologia de linfonodo em que três padrões são descritos: o tipo vascular hialino, o tipo de células plasmáticas e, mais recentemente, o plasmablástico multifocal.

A extensão da linfadenopatia divide a doença de Castleman em unicêntrica (DCU) e multicêntrica (DCM). A variante vascular hialina é encontrada principalmente em pacientes com espectro DCU, enquanto a forma plasmablástica é comum em pacientes com DCM e ocorre principalmente em pessoas que vivem com HIV (PVHIV).

DOI: 10.5935/2764-734X.e202205010

A variante vascular hialina geralmente envolve sintomas sistêmicos, linfadenopatia em várias cadeias, esplenomegalia e frequentemente se assemelha a doenças hiperinflamatórias ou sepse. Já o terceiro tipo (plasmablástico focal) evolui para uma doença mais agressiva, tendo sido inicialmente descrito no contexto da síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas). Quase todos os casos de DCM são associados ao HIV, enquanto cerca de 50% dos casos em indivíduos HIV-negativos estão associados ao herpes vírus humano-8 (HHV-8), o qual também está envolvido na patogênese do sarcoma de Kaposi (SK)<sup>2</sup>. Isto pode explicar a frequente concomitância do SK e DCM descrita em 56% e 72% das PVHIV<sup>3,4</sup> e esta associação permite a sobreposição de outra entidade denominada síndrome inflamatória por citocinas do sarcoma de Kaposi (SICS), a qual se apresenta como diagnóstico diferencial desafiador no contexto de SK, da DCM e da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)<sup>5</sup>.

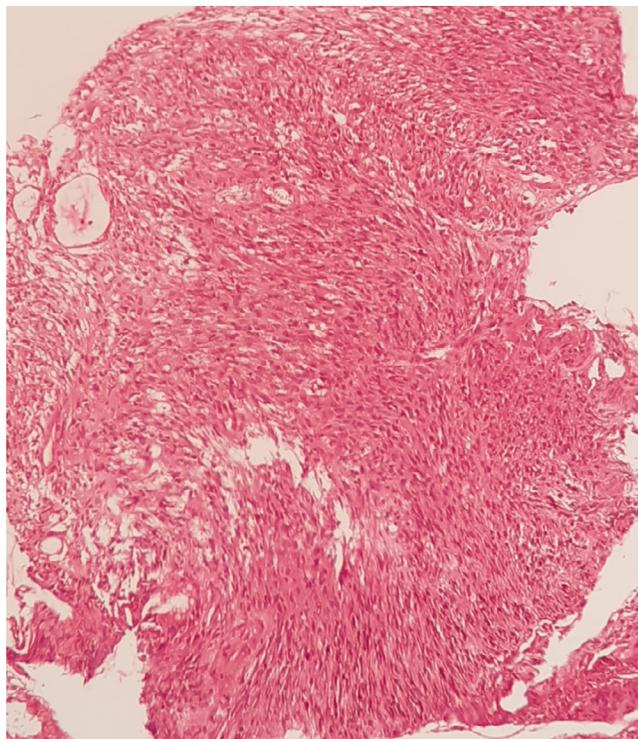
## RELATO DE CASO

Homem de 41 anos de idade, branco, policial civil, solteiro que mantinha relações sexuais com homens, ex-tabagista, diagnosticado há 3 meses com infecção pelo HIV. Apresentava carga viral de 8.911.691 cópias/ml, linfócitos T CD4+ de 214 por mm<sup>3</sup> e relação CD4/CD8 de 0,22, tendo sido admitido no Instituto de Infectologia Emílio Ribas com sintomas persistentes de febre diária de 38°C, sudorese noturna, tosse produtiva, astenia e perda de peso estimada de 6kg (10% do peso corporal) há 2 meses da hospitalização. Em uso de terapia antirretroviral (TARV) constituída por tenofovir, lamivudina e dolutegravir há 24 dias, além de prednisona 20mg prescrita devido à anemia e plaquetopenia evidenciadas na oportunidade do diagnóstico da infecção pelo HIV. Ao exame físico, apresentava mucosas descoradas, icterícia, fígado e baço palpáveis e linfonodomegalias cervicais, retroauriculares, inguinais e axilares bilateralmente, indolores e fibroelásticas. Exames séricos revelaram hemoglobina 7,4g/dL, plaquetas 43.000/mm<sup>3</sup>, leucócitos 3.700/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 1.700/mm<sup>3</sup>, linfócitos 1.600/mm<sup>3</sup> e monócitos 100/mm<sup>3</sup>), bilirrubina total 3,17mg/dL, bilirrubina direta 2,5mg/dL, proteína C-reativa 174,4mg/dL (VR<5mg/dL) e nova carga viral de 3.065 cópias/ml, linfócitos T CD4+ de 115 e relação CD4/CD8 de 0,34. Foi considerado o diagnóstico de síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à possível neoplasia linfoproliferativa, manteve-se a corticoterapia e TARV por todo período. Na investigação por imagens, a tomografia computadorizada de abdômen apresentava hepatoesplenomegalia homogênea, sem

linfonodomegalias. A tomografia de tórax não evidenciou anormalidades. O ecocardiograma mostrou fração de ejeção preservada e derrame pericárdico laminar. Submetido à broncoscopia para coleta de lavado broncoalveolar, o qual foi negativo para pesquisa e cultura de fungos e micobactérias. A endoscopia digestiva alta revelou bulboduodenite edematosa e mucosa de aspecto aveludado, cuja biópsia revelou sarcoma de Kaposi no anatomopatológico (Figura 1). Submetido à biópsia de linfonodo inguinal em que a imunohistoquímica para antígeno HHV-8 foi positiva e havia padrão histológico com componente de sarcoma de Kaposi e doença de Castleman no centro germinativo (Figuras 2 e 3). Exame de imunofenotipagem do sangue periférico identificou linfopenia de células B, T e *natural killer* sem populações linfoides anômalas; mielograma mostrou série granulocítica e megacariocítica hipocelular, eritrocítica com hiper celularidade absoluta. Clinicamente o paciente evoluiu com piora da hiperbilirrubinemia, manutenção da plaquetopenia e da anemia necessitando de transfusão de hemocomponentes, além de disfunção renal implicando em hemodiálise, recebendo diversos ciclos de antibioticoterapia de largo espectro e antifúngicos ao longo da internação prolongada. Recebeu ainda tratamento empírico com pulsoterapia de metilprednisona para linfocitose hemofagocítica presumida e Foscamet para infecção por citomegalovírus. Foi iniciada quimioterapia com doxorubicina lipossomal (uma única dose), entretanto evoluiu desfavoravelmente com instabilidade hemodinâmica e faleceu após 38 dias de internação.

## DISCUSSÃO

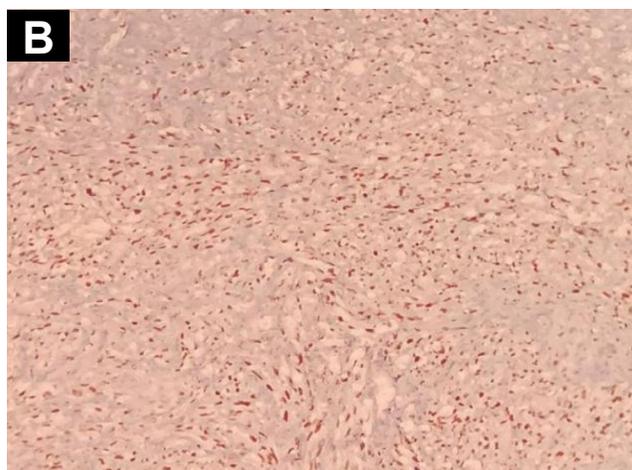
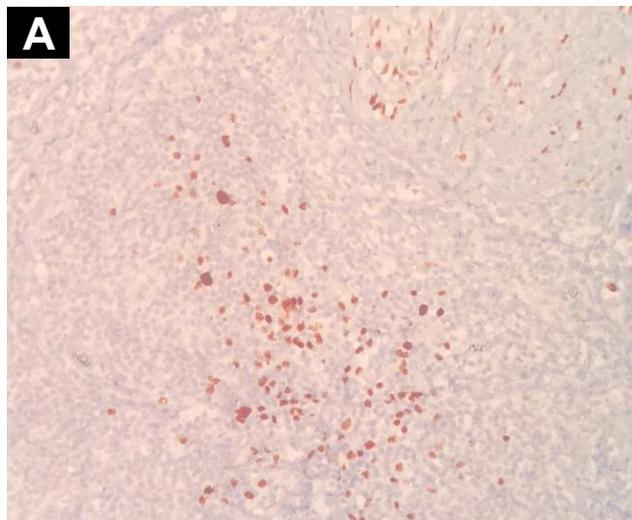
A DC é um raro distúrbio linfoproliferativo não clonal que pode se apresentar como linfadenopatia ou doença disseminada. A ocorrência simultânea de DCM e SK em pacientes HIV-positivos foi descrita pela primeira vez por Lachant et al., em 1985<sup>6</sup>, sendo que a infecção pelo HHV-8 desempenha um papel central na patogênese de sua forma disseminada. A interleucina 6 (IL-6) oriunda de células infectadas com HHV-8 codifica um homólogo viral de IL-6 (vIL-6) que estimula as vias de sinalização induzidas por IL-6 humana (hIL-6) previamente conhecidas, estabelecendo um estado pró-inflamatório com sintomas sistêmicos significativos e elevação de reagentes de fase aguda. Estudos observacionais suportam o papel do HHV-8 e do vIL-6 expresso em linfonodos de pacientes com DC, independentemente do status sorológico para HIV. Os níveis séricos de vIL-6 de pacientes sintomáticos com DCM associado ao HHV-8 reduzem conforme a resposta ao tratamento e melhora clínica<sup>7</sup>.



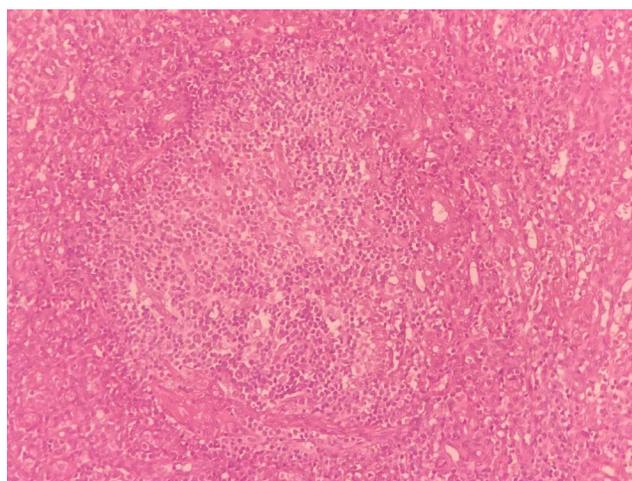
**Figura 1.** Anatomopatológico de mucosa gástrica com células fusiformes típicas do sarcoma de Kaposi.

Dados epidemiológicos mostram que a incidência de pacientes HIV associados à DCM está aumentando na era da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)<sup>8</sup>, porém é incerto se o uso da TARV contribui para o aparecimento ou controle da DCM nestes casos. Um estudo de revisão incluindo 84 pacientes com infecção pelo HIV associada à DCM mostrou que mais da metade dos pacientes já haviam recebido TARV no momento do diagnóstico de DCM e 61,9% tinham carga viral do HIV menor que 500 cópias/mL<sup>3</sup>. Outros dados sugerem que a TARV é benéfica, como por exemplo uma série de sete pacientes HIV-positivos com TARV com média de sobrevida de 36 meses em comparação aos 14 meses de sobrevida de outro estudo publicado antes do uso sistemático de TARV<sup>9</sup>. Há relatos de casos de pacientes HIV-positivos com DCM que alcançaram uma remissão clínica e histológica completa após o uso somente de TARV<sup>10</sup>, com resolução dos sintomas constitucionais dentro de três meses do início da terapia<sup>11</sup>.

Um estudo mais robusto com 24 pacientes que relacionou HHV-8 com incidência de DCM associada ao HIV sugere maior risco de desenvolver DCM em pacientes com nadir de CD4 maior que 200 por mm<sup>3</sup>, curta duração conhecida de infecção pelo HIV e nenhum uso de TARV, o que é contraditório em relação ao risco de desenvolver SK. Além disso, os níveis plasmáticos de DNA do HHV-8 foram significativamente maiores no diagnóstico de



**Figura 2. A.** Imunohistoquímica reagente para HHV-8 em linfonodo inguinal. Centro germinativo com linfócitos infectados; **B.** Imunohistoquímica reagente para HHV-8 em linfonodo inguinal. Células infectadas em padrão fusiforme característico do sarcoma de Kaposi.



**Figura 3.** Estudo anatomopatológico de linfonodo inguinal com centro germinativo hipervascularizado e depleção linfocitária. Aspecto de casca de cebola em que linfócitos de fora da zona do manto invaginam em camadas concêntricas para dentro do centro germinativo, característicos da doença de Castleman.

DCM (mediana de 41.000 cópias/ml) do que no próprio diagnóstico de SK (mediana de 3.500 cópias/ml)<sup>12</sup>.

Outra coorte de pacientes com infecção pelo HIV associada à DCM mostrou que a incidência de linfoma não-Hodgkin (LNH) foi 15 vezes maior, sugerindo que o desenvolvimento de DCM também aumenta o risco de LNH. O LNH plasmablastico provavelmente representa a expansão do microlinfoma plasmablastico da DCM cuja população multiclonal de células B pode ter capacidade maligna incerta para um LNH agressivo<sup>13</sup>.

A SIRI ocorre em até 30% dos pacientes HIV-positivo virgens de tratamento e a mortalidade varia de 5% a 30%. A deterioração clínica nesta síndrome pode ocorrer devido ao agravamento de infecção oportunista conhecida ou de uma neoplasia. Por outro lado, a reconstituição do sistema imunológico no hospedeiro pode “desmascarar” uma infecção não diagnosticada anteriormente. A incidência do SK associado a SIRI chega a 30% variável entre populações estudadas, mas não há evidências suficientes para associar DCM à SIRI, apesar de relatos de casos também descreverem episódios de piora aguda dos sintomas de DCM após o início da TARV<sup>10,14</sup>.

O desenvolvimento relativamente rápido de SIRI em nosso paciente após três semanas de terapia pode ser explicado por seu tratamento com um regime baseado em inibidor da integrase (dolutegravir), cuja alta potência é reconhecida a uma maior probabilidade de desenvolver SIRI em comparação a outros regimes, além da rápida redução da carga viral e da baixa contagem de linfócitos T CD4+ no diagnóstico que são preditores do desenvolvimento de SIRI. Em pacientes com SK visceral, 16% desenvolveram o SK relacionado à SIRI e este grupo teve maior morbidade e mortalidade quando comparado à SIRI devida a infecções como pneumocistose, tuberculose e citomegalovírus<sup>15</sup>.

Ao contrário da SIRI associada a patógenos oportunistas bacterianos ou fúngicos, sua associação com SK não deve ser tratada com esteroides devido ao potencial de acelerar a replicação do HHV-8 e permitir um maior crescimento tumoral<sup>16</sup>. Nosso paciente recebeu prednisona desde o diagnóstico de HIV e foi pulsado por 3 dias de terapia empírica com metilprednisolona para linfocitose hemofagocítica, o que pode ter contribuído para o agravamento do SK associado à SIRI e DCM. Além disso, a piora da trombocitopenia, da anemia e da insuficiência renal aguda não são achados compatíveis com SIRI associada à SK, mas sim corroboram a hipótese de gravidade provocada pela DCM. A mortalidade de DCM foi de 44% dos pacientes HIV-positivo com HHV-8 em um estudo<sup>2</sup> e a sobrevida de dois anos foi de 77,7% em outra coorte<sup>12</sup>.

Em 2010, foi descrita uma nova entidade de SIRI mediada por IL-6 em pacientes com HHV-8 e HIV-positivo, nomeada como síndrome inflamatória por citocinas do sarcoma de Kaposi (SICS)<sup>3</sup> - embora estes pacientes tivessem as mesmas características clínicas e laboratoriais que os pacientes com DCM, as biópsias da medula óssea, baço ou linfonodo descartam DCM. Foi postulado que essa manifestação de SIRI grave é conduzida por uma tempestade de citocinas de v-IL6, hIL-6 e h-IL10 codificadas pelo HHV-8<sup>17</sup>. Além disso, a IL-6 contribui para a replicação do HHV-8 e a progressão do SK, induzindo proliferação de células B e sinalizando aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) para promover a angiogênese típica do SK. Pacientes com SICS têm maior taxas de mortalidade do que aquelas com DCM, com deterioração clínica e morte podendo ocorrer rapidamente<sup>16</sup>.

A falta de resposta ao tratamento em pacientes HIV-positivos com DCM exige quimioterapia adicional, cujos regimes mais comumente usados são semelhantes aos usados para LNH: CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona), CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona) e ABV (doxorubicina, bexorubicina e vincristina). As modalidades de tratamento para DCM e SICS são semelhantes, mas frequentemente, como ilustrado em nosso caso, os pacientes são demasiadamente graves para tolerar a quimioterapia, com alta mortalidade justamente devido à sobreposição de DCM e SICS.

A combinação de rituximabe e doxorubicina têm sido usados com sucesso: rituximabe tem como alvo as células B produtoras de citocinas que contém HHV-8, enquanto a doxorubicina ajuda a eliminar as células fusiformes de SK e previne a proliferação agressiva do SK que pode ocorrer na monoterapia<sup>18</sup>. Uma análise retrospectiva de 52 pacientes HIV-positivos com DCM mostrou uma porcentagem maior de remissão sustentada e sobrevida em pacientes recebendo terapias à base de rituximabe em comparação à terapia citostática isolada. Uma desvantagem do uso de rituximabe parece ser uma exacerbação do SK em pacientes com SK já previamente diagnosticado, apesar do uso concomitante da TARV<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de bem estabelecidas as definições da DC, ainda faltam dados mais robustos acerca da terapia em pacientes HIV-positivo com DCM que se comporta de forma agressiva, com mau prognóstico e alta taxa de mortalidade. Esse relato de caso ilustra que a infecção pelo HIV associada à DCM deve ser tratada como uma emergência médica, embora rara. Não há correlação

com a contagem de linfócitos T CD4+ ou o uso prévio de TARV e, dada a sua heterogeneidade e apresentação clínica inespecífica, o diagnóstico depende de uma alta suspeita, onde a biópsia excisional de linfonodo e o estudo histológico conduzido por patologistas experientes são essenciais. As limitações no manejo deste paciente concernem sobretudo à indisponibilidade de dosagem de vIL-6 e do uso de rituximabe como terapêutica adicional. Estudos futuros podem sugerir a necessidade de monitorar a infecção por HHV-8 nos pacientes HIV-positivos e assim valorizar sinais preditores dos agravos associados.

*"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."*

## REFERÊNCIAS

1. Cabot RC, Founder BC, Town VW. Case records of the Massachusetts general hospital weekly clinicopathological exercises: case 40011. *N Engl J Med*. 1954 Jan;250(1):26-30. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM195401072500107>
2. Haq IU, Pria AD, Papanastasiopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016 Jan;17(1):56-61.
3. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Ourania G, Papastamopoulos VV, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008 Jan/Mar;10(1):25-35.
4. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(2):206-16.
5. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2010 Ago;51(3):350-8.
6. Lachant NA, Sun NC, Leong LA, Oseas RS, Prince HE. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol*. 1985 Jan;83(1):27-33.
7. Aoki Y, Tosato G, Fonville TW, Pittaluga S. Serum viral interleukin-6 in AIDS-related multicentric Castleman disease. *Blood*. 2001 Abr;97(8):2526-7.
8. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(18):2481-6.
9. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard J. Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002 Out;35(7):880-2.
10. Zietz C, Bognor JR, Goebel FD, Löhns U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med*. 1999 Jun;340(24):1923-4.
11. Lee SM, Edwards SG, Chilton DN, Ramsay A, Miller RF. Highly active antiretroviral therapy alone may be an effective treatment for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Haematologica*. 2010;95(11):1979-81.
12. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, Hatzimichael E, Mandalia S, Nelson M, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol*. 2009 Abr;20(4):775-9.
13. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Ming-Qing D, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002 Abr;99(7):2331-6.
14. Bottieau E, Colebunders R, Schroyens W, Van Droogenbroeck J, Droogh E, Depraetere K, et al. Multicentric Castleman's disease in 2 patients with HIV infection, unresponsive to antiviral therapy. *Acta Clin*. 2000;55:97-101.
15. Goncalves PH, Ziegelbauer J, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):47-56.
16. Guo WX, Antakly T, Cadotte M, Kachra Z, Kunkel L, Masood R, et al. Expression and cytokine regulation of glucocorticoid receptors in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol*. 1996 Jun;148(6):1999-2008.
17. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: Prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis*. 2016 Mar;62(6):730-8.
18. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, Whitby D, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2014 Dez;124(24):3544-52.
19. Hofmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, Van Lunzen J, Esser S, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011 Set;118(13):3499-503.