

# Associação da Doença de Castleman com Síndrome de Poems em Adulta Jovem

## Association of Castleman's Disease with Poems' Syndrome in Young Adult

RODRIGO CANTARELLI ALVES<sup>1</sup>  
JOACILDA DA CONCEIÇÃO NUNES<sup>2</sup>  
TIAGO THALLES DE FREITAS<sup>3</sup>

### RESUMO

Os autores relatam um caso de uma paciente de 37 anos com quadro de dormência em membros, amenorréia, edema de membros inferiores, adenomegalia e lesões hiperpigmentadas em membros inferiores. Os exames de imagens revelaram cardiomegalia e derrame pericárdico, além de hepatomegalia, ascite e imagens sólidas em parênquimas renais. O laboratório revela aumento de fração gama com elevação de kappa, elevação de DHL e VSH, aumento de TSH e anemia da doença inflamatória crônica. Sorologia para HIV negativa. A biópsia de linfonodo axilar evidenciou intensa hiperplasia angiofolicular, com presença de numerosas células plasmáticas e aparecimento normal de centros germinativos, compatíveis com a doença de Castleman. Além disso a paciente apresenta associação com POEMS (Polineuropatia sensitivo-motora com degeneração axonal; hepatomegalia + cardiomegalia + adenomegalias + aumento renal; amenorréia há 1 ano + galactorréia; pico de kappa monoclonal e hiperchromia em pele). A doença de Castleman (DC), também denominada hiperplasia angiofolicular linfóide ou hiperplasia ganglionar de células gigantes, entre outras designações, é uma doença linfoproliferativa rara, de causa e patogenia desconhecidas, mas com alterações histológicas características, sendo essa forma multicêntrica com associação com síndrome de POEMS, uma entidade bastante rara em mulheres abaixo de 40 anos.

### DESCRIPTORIOS

Doença de Castleman. Síndrome de POEMS. Gamopatia monoclonal.

### SUMMARY

Authors report the case of a 37 year old female patient. She presents numbness in her arms and legs, amenorrhea, edema on inferior members, adenomegaly and hyper-pigmented lesions on inferior members. Image exams reveal cardiomegaly and pericardial spill and also hepatomegaly, ascitis and solid images in the kidneys' parenchyma. The laboratory found an increase of gamma fraction with kappa elevation, DHL and VSH elevation, an increase of TSH and chronic inflammatory disease anemia and a negative serology for HIV. The auxiliary lymph node biopsy evidenced intense angiofolicular hyperplasia with the presence of numerous plasmatic cells and a normal presence of germinative centers, all compatible with Castleman's disease. In addition to that the patient displays an association with POEMS (Motor-sensitive polyneuropathy with axonal degeneration; hepatomegaly + cardiomegaly + kidney increase; 1 year amenorrhea + galactorrhea; monoclonal kappa peak and skin hyperchromia). Castleman's disease (CD), also called angiofolicular lymphoid hyperplasia or Giant Lymph Node Hyperplasia, among other designations. It is a rare lymphoproliferative disease of unknown cause and pathogenesis but with characteristic histological alterations in this multicentric form with POEMS syndrome association, a very rare entity in women below 40 years of age.

### DESCRIPTORS

Castleman's Disease. POEMS' Syndrome Monoclonal Gammopathy

1 Médico Residente do Hospital Universitário Alcides Carneiro/UFCG

2 Profª da Disciplina de Hematologia da Unidade Acadêmica de Medicina - CCBS/ UFCG

3 Acadêmico da Unidade Acadêmica de Medicina da UFCG/Bolsista PIBIC/CNPq

**A**doença de Castleman (DC), também denominada hiperplasia angiofolicular linfóide ou hiperplasia ganglionar de células gigantes, entre outras designações (cada uma traduzindo uma hipótese etiopatogênica) é uma doença linfoproliferativa rara, de causa e patogenia desconhecidas, classificada como atípica, mas com alterações histológicas características. Várias classificações foram propostas para a DC de acordo com o *histopatológico*. As mais utilizadas são as de KELLER (VELASQUEZ *et al.*, 2005), que considera duas formas: Hialino-vascular (HV) – a forma mais freqüente em 90% dos casos e de células plasmáticas ou plasmocitária (CP) em 10% dos casos, e a de FLENDRIG (VELASQUEZ *et al.*, 2005), que divide em tipo I e II, o primeiro correspondendo à forma de CP (Células plasmocitárias) de KELLER e o segundo à HV (Hialino Vascular). De acordo com as *manifestações clínicas*, a DC pode ser classificada em dois grupos: localizada e multicêntrica.

Um conjunto de alterações a que se deu o nome de síndrome de POEMS (Polineuropatia – Organomegalia – Endocrinopatia - Proteína Monoclonal – Skin: manifestações cutâneas) foi recentemente descrita como fazendo parte das manifestações próprias da DC de tipo misto, surgindo muitas vezes esta síndrome de forma incompleta. Esta síndrome é uma desordem multisistêmica caracterizada por: P = polineuropatia, O = organomegalia, E = endocrinopatia, M = proteína M ou gamopatia monoclonal, S = skin (pele). Esta rara doença faz parte do capítulo de polineuropatias associadas com paraproteinemias, juntamente com as gamopatias monoclonais por IgM, IgG, IgA, Macroglobulinemia de Waldstrom, Mieloma Múltiplo, Amiloidose, Crioglobulinemia e Mieloma Osteoclerótico (esta última sendo usada como sinônimo de POEMS por alguns autores). O quadro clínico se inicia geralmente por polirradiculoneurite crônica desmielinizante e depois aparecem os demais sintomas. Dentre as alterações endocrinológicas destacam-se alterações adrenais, tiroideanas, hipofisárias, gonadais, paratiroideanas e pancreáticas e entre as alterações cutâneas podem aparecer: hiperpigmentação, hipertricose e unhas esbranquiçadas. A biópsia de nervo confirma desmielinização segmentar com remielinização descartando amiloidose (SCARLATO *et al.*, 2005).

Acomete mais o sexo masculino, na sexta década de vida. Na maioria dos casos encontram-se proteínas monoclonais de cadeia leve e o hipotireoidismo é a alteração endócrina mais encontrada (DISPENZIERI, 2005).

Muitas das manifestações clínicas da DC estão relacionadas com uma produção excessiva de IL-6 associada com o HHV-8 (DISPENZIERI *et al.*, 2004).

## RELATO

Mulher de 37 anos, do lar, procedente de Juazeirinho-PB, com queixas de dormência em mãos e pés, dor óssea e articular acompanhada de dificuldade

**C**astleman's disease (CD), also called angiofollicular lymphoid hyperplasia or Giant Lymph Node Hyperplasia, among other designations, is a rare lymphoproliferative disease of unknown cause and pathogenesis but with characteristic histological alterations. Several classifications were proposed for CD according to the *histopathological*. The most utilized are the ones from KELLER (VELASQUEZ *et al.*, 2005), that consider two forms: Vascular hyaline (VH), the most frequent form in 90% of the cases and plasmatic or plasmocitary cells (PC) in 10% of the cases. Another proposal from FLENDRIG (VELASQUES *et al.*, 2005), divides into type I and II, with the first corresponding to the PC form (Plasmocitary cells) from KELLER and the second one to VH (Vascular Hyaline). According to the *clinical manifestations*, CD may be classified into two groups: localized and multicentric. The following are a list of alterations which received the name of POEMS, Syndromes: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, Monoclonal Protein. The skin also shows cutaneous manifestations which were recently described as being part of the manifestations related to the mix type of CD, many times this syndrome does not manifest itself completely. This syndrome is a multisystemic disorder characterized by: P = polyneuropathia, O = organomegaly, E = endocrinopathy, M = M protein or monoclonal gammopathy, S = skin. This rare disease is part of the polyneuropathies associated with paraproteinemias, along with monoclonal gammopathies by IgM, IgG, IgA, Waldstrom's Macroglobulinemia, Multiple Myeloma, Amyloidosis, Cryoglobulinemia and Osteosclerotic Myeloma (the latter is used as a synonymous to POEMS by some authors). The clinical picture usually begins with chronic demyelinating polyradiculoneuritis and other the symptoms manifestate later. Among the endocrinological alterations that stand out are: adrenal, thyroidal, hypofisary, gonadal, parathyroidian and pancreatic and, among cutaneous alterations there might be: hyper pigmentation, hypertrichosis and whitened nails. Nerve's biopsy confirms segmentary demyelinating with remyelinating disposal of amyloidosis (SCARLATO *et al.*, 2005).

It happens mainly to the masculine sex, upto the sixth decade of life. In most cases there are light chain monoclonal proteins and hypothyroidism is the most found endocrine alterations (DISPENZIERI, 2005).

Many of CD's clinical manifestations are related with an excessive production of IL-6 associated with HHV-8 (DISPENZIERI *et al.*, 2004).

## REPORT

A 37 year old woman from Juazeiro-PB, complaining of hand and foot numbness along with osteo and articular pain accompanied with difficulty in

de deambulação há seis meses. Ao exame físico apresentou aparelho respiratório com murmúrio vesicular diminuído em base de hemitórax direito, pele com lesões cutâneas tipo máculas hiperocrômicas e edema+/-4 em MMII, sistema Nervoso Central: Força muscular em mão direita diminuída; atrofia muscular em pernas, principalmente direita; força muscular diminuída em pés direito e esquerdo; Perda de sensibilidade tátil em pés direito e esquerdo. Sistema ganglionar periférico com adenomegalias axilares, inguinais e cervicais.

Radiografia de tórax com cardiomegalia e Raios X das mãos e pés com osteopenia. Tomografia de tórax e abdome revelaram cardiomegalia com derrame pericárdico, hepatomegalia, áreas sólidas com limites imprecisos comprometendo os parênquimas renais, dilatação de árvore biliar intra-hepática. A eletroneuromiografia revelou polineuropatia periférica, sensitivo-motora, com processo patológico primário do tipo degeneração axonal.

O ecocardiograma transtorácico revelou aumento da espessura parietal e da massa do VE. Comprometimento moderado de sua função sistólica secundário a hipocontratibilidade difusa, sendo mais importante a nível do SIS. FE: 37%.

A investigação laboratorial revelou aumento de fração gama na eletroforese de proteínas, com aspecto monoclonal e a imunoeletroforese revela aumento de cadeia leve do tipo *kappa* sorologia anti-HIV não reagente, FAN positivo com padrão nuclear e título de 1:160, anti DNA negativo, fator reumatóide e Waller Rose negativos, p-ANCA e C-ANCA negativos, VHS 50 mm, proteína de Bence-Jones negativa, mucoproteínas 7,3 g% (1,9-4,9), DHL 1.210 U/L, hemograma com anemia evidenciando hemoglobina de 10,2 g/dl com microcitose, além de ferro sérico de 22 mcg/dl, capacidade total de fixação do ferro elevada e ferritina de 630 ng/ml, caracterizando anemia da doença inflamatória crônica. O mielograma evidenciou uma medula óssea com celularidade global discretamente reduzida e aumento de plasmócitos (7%) (Figura 1).

As manifestações clínicas, os achados histopa-

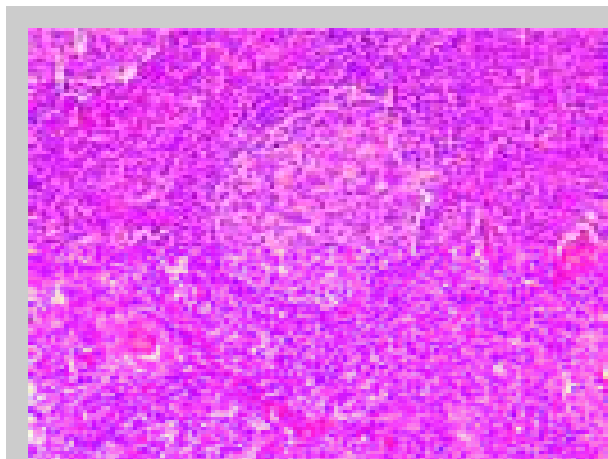
walking for the last six months. Physical examination presented a respiratory system with a diminished vesicular murmur on the right hemithorax base, cutaneous lesions on skin resembling hyperchromic blemish and +/-4 legs edema. The central nervous system presented a diminished muscular strength in the right hand; muscular atrophy in the legs, especially the right one; diminished muscular strength on the right and left feet; loss of tactile sensitivity on the right and left feet. The peripheral ganglionar system with axillary, inguinal and cervical adenomegaly.

A cardiomegaly from an x-ray on the thorax and an osteopenia on hand and feet x-ray. Thorax and abdomen tomography showed a cardiomegaly with a pericardial spill, hepatomegaly, solid areas with imprecise limits compromising renal parenchyma and dilatation of the intrahepatic biliary tree. An eletroneuromiography showed peripheral polyneuropathy, sensitive-motor, with the primary pathological process from axonal degeneration type.

A transthoraxical echocardiogram showed an increase in the parietal thickness and LV mass and a moderate compromising of its systolic function, secondary to the diffuse hypocontractility, being more important at SIS level. FE: 37%.

Laboratorial research showed gamma fraction increase with the protein's electro-phoresis, with monoclonal aspect and the immune electro-phoresis revealing an increase in the anti HIV non-reactive serology *kappa* type light chain, positive FAN with nuclear pattern and 1:1600 title, negative anti DNA, negatives rheumatoid and Waller Rose, negatives p-ANCA and C-ANCA, 50 mm VHS, negative Bence-Jones protein, 7.3 g% (1.9-4.9) mucoproteins, 1.210 U/L DHL. A hemogram showed anemia evidencing hemoglobin at 10.2 g/dl with microcytosis, and seric iron at 22 mcg/dl, high iron fixation total capacity and ferritin at 630 ng/ml, characterizing an anemia due to a chronic inflammatory disease. Myelogram evidenced bone marrow with global cellularity slightly reduced and an increase of plasmacytes (7%) (Figure 1).

Clinical manifestations, histopathological findings



**Figura 1** – Fotografia de preparação histológica do linfonodo axilar evidenciando intensa hiperplasia angiofolicular, com presença de numerosas células plasmáticas e aparecimento normal de centros germinativos (coloração Hematoxilina – eosina 300x).  
**Figure 1** – Picture of histological preparation of the axillary lymph node evidencing intense angiofollicular hyperplasia, with the presence of numerous plasmatic cells and normal appearance of germinal centers (Hematoxylin coloring – eosin 300x).

tológicos e demais exames laboratoriais, permitiu classificar esse caso Doença de Castleman multicêntrica associada à síndrome de POEMS classificada por: poli-neuropatia sensitivo-motora com degeneração axonal; organomegalia com hepatomegalia + cardiomegalia + adenomegalias endocrinopatia evidenciada por amenorréia há 1 ano + galactorréia + hipotireoidismo TSH 12,3; gamopatia monoclonal com aumento de cadeia kappa, e lesões cutâneas do tipo máculas hiperocrômicas difusas em membros inferiores.

## COMENTÁRIOS

Os critérios clínicos-patológicos para o diagnóstico de doença multicêntrica são: histologia da variante de células plasmáticas, envolvimento de múltiplos nódulos periféricos, envolvimento multissistêmico de origem idiopática e hipergamaglobulinemia (SOUSA, *et al.*, 2005).

A forma multicêntrica da doença de Castleman apresenta achados histológicos e macroscópicos semelhantes a várias doenças, necessitando serem excluídas antes do diagnóstico de DC: artrite reumatóide e outras doenças do colágeno, imunodeficiências primárias, síndrome da imunodeficiência adquirida, sarcoma de Kaposi, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, amiloidose e síndrome de POEMS (MARQUES *et al.*, 2005).

A forma multicêntrica associada à Síndrome de POEMS, além de ser uma entidade bastante rara, é mais prevalente em indivíduos masculinos e idosos. O que chama atenção nesse caso é a ocorrência em mulher antes dos 40 anos onde as manifestações clínicas foram muito semelhantes a manifestações de doenças do colágeno, além de dados epidemiológicos e um diagnóstico diferencial com artrite reumatóide sendo o diagnóstico definitivo realizado quando somado os achados clínicos com os laboratoriais.

## REFERÊNCIAS

### References

- DISPENZIERI A, MORENO-ASPITIA A, SUAREZ GA, LACY MQ, COLON-OTERO G, TEFFERI A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood*. 104(s.n.):3400-3407, 2004.
- DISPENZIERI A. POEMS Syndrome. *Hematology American Society Hematology Education Program*. 1(s.n.):360-367, 2005.
- MARQUES CDL, NUNES OS, DUARTE ALBP, CAVALCANTI FS. Doença de Castleman mimetizando doença de Still do adulto. *Rev. bras. Reumat.* 45(5):331-334, 2005.
- RODRIGUEZ SH, BUCHACA FE, MACHADO PI, PEREZ RG, PEREZ CD. Castleman's disease. Review of five cases. *An Med Interna* 22(s.n.):24-27, 2005.
- SCARLATO M, PREVITALI SC, CARPO M, PAREYSON D, BRIANI C, BO RD. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 128(s.n.):1911-1920, 2005.
- SOUZA LJ, LOPES AC, GABRIEL JUNIOR A, PIRES ARC, GICOVATE NETO C, BASTOS DA, SIQUEIRA EWS, CARNEIRO RC. Doença de Castleman multicêntrica. *Rev. Soc. Bras. Clin. Méd.* 3(1):20-23, 2005.

and other laboratorial exams allowed classification of this case as multicentric Castleman Disease associated to POEMS Syndrome classified by: sensitive-motor polyneuropathy with axonal degeneration; organomegaly with hepatomegaly + cardiomegaly + endocrinopathy adenomegalies evidenced by 1 year amenorrhea + galactorrhea + 12.3 TSH hypothyroidism; monoclonal gamopathy with kappa chain increase, cutaneous lesions of the diffuse hyperchromic blemish type on inferior members.

## COMMENTS

Clinical-pathological criteria to diagnose multicentric disease are: a histology of plasmatic cells variants, involvement of peripheral multiple nodes, multi systemic involvement of idiopathic origin and hypergammaglobulinemia (SOUSA, *et al.*, 2005).

The multicentric form of Castleman disease presents histological and macroscopical findings similar to several diseases, so it was necessary to exclude the following before a CD diagnosis: rheumatoid arthritis and other collagen diseases, primary immunodeficiencies, acquired immune deficiency syndrome, Kaposi sarcoma, Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, amyloidose and POEMS syndrome (MARQUES *et al.*, 2005).

The multi-centric form associated to POEMS syndrome, besides being a very rare entity, is more prevalent in older men. The particular desire for attention in this case is in that it is with an almost 40 year old woman, where the clinical manifestations were very similar to collagen diseases manifestations. Besides the epidemiological data and a differential diagnosis, rheumatoid arthritis was the definitive diagnosis made when both clinical and laboratorial findings were added up.

## CORRESPONDÊNCIA

### Correspondence

Joacilda da Conceição Nunes  
R. Profa. Severina de Sousa Pinto, 55/403 - Jardim Oceania  
58.037-070 João Pessoa - Paraíba - Brasil

E-mail  
joacilda.med@hotmail.com  
rebrasa@@ccs.ufpb.br