

# Cadernos de Anatomia Patológica

## *Pathology Note Books*

Coordenadora: Lina Carvalho

Vítor Sousa\*  
Lina Carvalho\*\*

### Hiperplasia linfóide angiofolicular – Doença de Castleman – do mediastino: Apresentação de um caso clínico

#### *Mediastinal angiofolicular lymphoid hyperplasia – Castleman's disease – Case report*

Recebido para publicação/received for publication: 06.03.02  
Aceite para publicação/accepted for publication: 06.03.09

#### **Resumo**

A hiperplasia linfóide angiofolicular foi inicialmente descrita por Castleman como uma hiperplasia do gânglio linfático, caracterizada por folículos anormais, com centros germinativos pequenos e marcada proliferação capilar.

Os autores apresentam o caso de um homem de 37 anos com toracalgia e massa mediastínica com 4 cm de diâmetro, constituída por tecido vermelho-escuro e carnudo, com pequena área central branca. Foi diagnosticada a variante plasmocitária da hiperplasia linfóide angiofolicular em gânglio linfático mediastínico. Apresentava mais dois gânglios

#### **Abstract**

Angiofolicular lymphoid hyperplasia was first described by Castleman as a lymph node hyperplasia characterized by abnormal follicles with small germinal centres and high capillary proliferation.

The authors present a case of a 37 year old man with thoracalgia and a mediastinal mass of 4 cm diameter, fleshy and red with a white central area. The diagnosis of plasma cell type of angiofolicular lymphoid hyperplasia in an mediastinal lymph node was made. He also had involvement of two “diaphragmatic” lymph nodes.

Angiofolicular lymphoid hyperplasia – Castleman's

\* Assistente Hospitalar e Assistente Estagiário de Anatomia Patológica

\*\* Chefe de Serviço e Professora Associada de Anatomia Patológica

Hospitais da Universidade de Coimbra. Serviço de Anatomia Patológica (Directora: Dra. Fernanda Xavier da Cunha)

“diafragmáticos” envolvidos pela mesma doença. A hiperplasia linfóide angiofolicular, ou doença de Castleman, é uma doença linfoproliferativa rara que atinge frequentemente o mediastino ou os gânglios linfáticos do hilo pulmonar. Pode ter, no entanto, outras localizações, na forma multisistémica. Estão descritas duas variantes morfológicas: a vascular hialina e a plasmocitária. A IL-6 parece ter um papel importante na sua patogenia, quando se trata da variante plasmocitária. A doença de Castleman deve ser considerada no diagnóstico diferencial de massas mediastínicas, nomeadamente com linfomas.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (3): 275-280**

**Palavras-chave:** Doença de Castleman, hiperplasia linfóide angiofolicular do mediastino, doenças do mediastino.

disease - is a rare lymphoproliferative disease that involves the mediastine or the pulmonary hilus when of solitary form but it can also have other localizations (multicentric or systemic form). Two histological variants are described, the hyaline vascular type and the plasma cell type. IL-6 seems to be in the plasma cell type, due to plasma cells proliferation. Castleman's Disease must be considered in the differential diagnosis of mediastinal masses, namely lymphomas.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (3): 275-280**

**Key-words:** Castleman's disease, mediastinal angiofolicular lymphoid hyperplasia, mediastinal disease.

## Introdução

A doença de Castleman também é designada por hiperplasia gigante do gânglio linfático e hamartoma do gânglio linfático e foi inicialmente descrita por Castleman como uma hiperplasia do gânglio linfático caracterizada por folículos anormais, com centros germinativos pequenos e marcada proliferação capilar<sup>1</sup>. Actualmente, reconhecem-se duas variantes histológicas: a forma hialina-vascular e a forma plasmocitária. A doença de Castleman pode ser multicêntrica ou multisistémica e, nesta forma, é geralmente do tipo plasmocitário<sup>2</sup>.

É uma doença linfoproliferativa rara, que envolve frequentemente o mediastino ou os gânglios linfáticos do hilo pulmonar, na forma solitária<sup>2-4</sup>.

Os autores apresentam o caso de um homem de 37 anos com toracalgia e massa mediastínica. É feita breve revisão bibliográfica.

## Informações clínicas

Doente do sexo masculino, de 37 anos, com emagrecimento, astenia e toracalgia com irradiação para o dorso.

Radiografia do tórax com ligeiro reforço hilar.

A tomografia axial computadorizada evidenciava uma lesão nodular para-aórtica, para-esofágica e retro-cardíaca com 4x7 cm de eixos maiores, com plano de clivagem com a aorta, esófago e coração. Foi submetido a toracotomia em 30 de Junho de 1998.

### Material e métodos

A peça cirúrgica foi fixada em formol tamponado a 4% e processada pelos métodos de rotina. Os cortes obtidos foram corados com hematoxilina e eosina. Foram aplicadas técnicas de histoquímica (PAS) e de imuno-histoquímica: os marcadores CD 3, CD 20, CD 4, CD 8, cadeias l e k, CD 68, factor VIII e CD 34.

### Estudo anátomo-patológico

#### Macroscopia

Formação ovalada com 4 cm de maior eixo, envolvida por cápsula fina. Era constituída por tecido vermelho-escuro, carnudo e com pequena área central branca. À periferia identificava-se envolvimento por escasso tecido adiposo. Os dois gânglios “diafragmáticos”, cada um com 5 mm de diâmetro, eram acastanhados e com orla periférica esbranquiçada.

#### Histologia

O nódulo apresentava a morfologia da hiperplasia linfóide angiofolicular – doença de Castleman – mediastínica, variante plasmocitária. Observaram-se folículos linfóides, pequenos e grandes, com vasos sanguíneos centrais proeminentes, com parede espessa e hialinizada. Estavam por vezes envolvidos por

camadas concêntricas de células centro-foliculares. Nas áreas interfoliculares identificaram-se numerosos vasos sanguíneos de parede fina, que se anastomosavam. Observaram-se entre os capilares, linfócitos T e B (positividade para os marcadores CD3 e CD20, respectivamente) e numerosos plasmócitos, alguns macrófagos, imunoblastos, eosinófilos e neutrófilos (Figs. 1, 2, 3 e 4).

### Discussão

O caso apresentado tem localização mediastínica, um dos locais mais frequentes de diagnóstico de hiperplasia linfóide angiofolicular, na sua forma solitária<sup>2,4</sup>. As características morfológicas são típicas da variante plasmocitária.

A riqueza em vasos sanguíneos foi demonstrada imuno-histoquimicamente fazendo uso do factor VIII. Há habitualmente equilíbrio entre os linfócitos CD4+ e CD8+. Nas zonas interfoliculares identificam-se, sobretudo linfócitos T e plasmócitos.

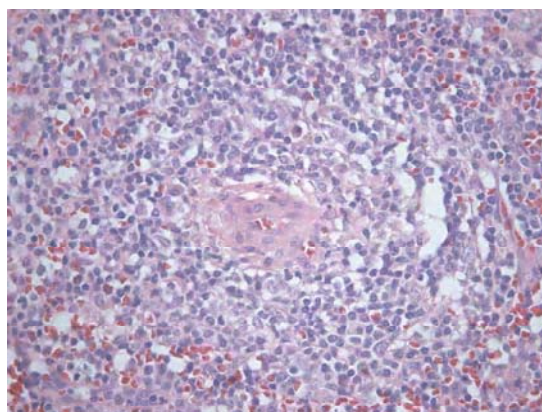
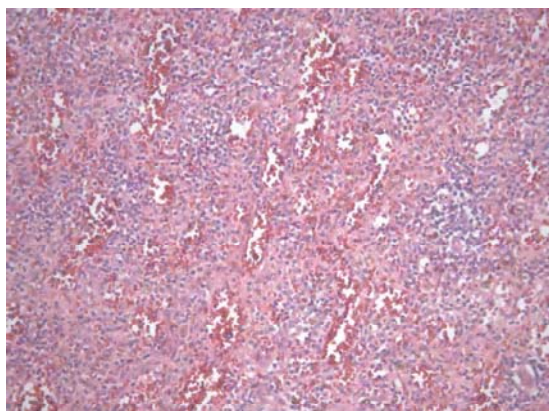


Fig. 1 – Hiperplasia linfóide angiofolicular. Folículo com vaso sanguíneo central proeminente, com parede espessa e hialinizada. HE, 100x.

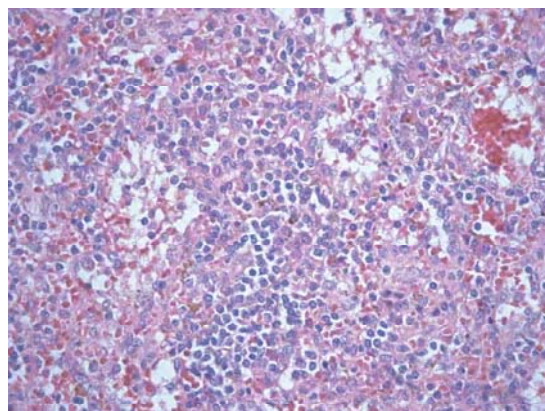


## HIPERPLASIA LINFÓIDE ANGIOFOLICULAR - DOENÇA DE CASTLEMAN - DO MEDIASTINO: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

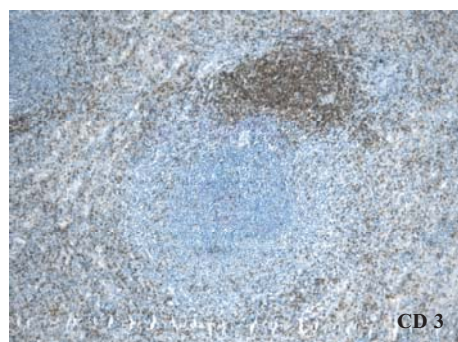
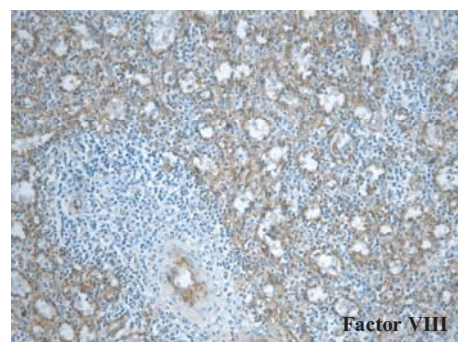
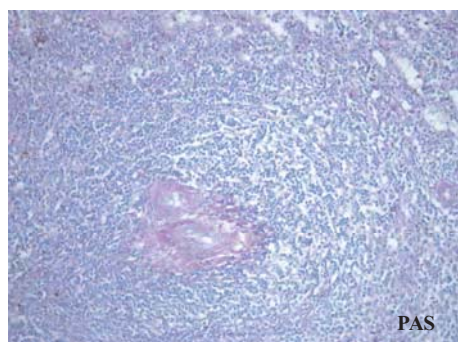
Vítor Sousa, Lina Carvalho



**Fig. 2** – Áreas interfoliculares com vasos sanguíneos de parede fina, que se anastomosavam. HE, 50x.



**Fig. 3** – Abundantes plasmócitos, alguns macrófagos, imunoblastos, eosinófilos e neutrófilos nas áreas interfoliculares. HE, 200x.



**Fig. 4** – A técnica PAS permitiu pôr em evidência os vasos sanguíneos no centro dos folículos. O marcador imuno-histoquímico FVIII demonstrou a riqueza vascular nas áreas interfoliculares. Os marcadores imuno-histoquímicos CD3 e CD20 evidenciaram a distribuição dos linfócitos T e B. PAS, 50x; FVIII, 50x; CD3, 50x; CD20, 50x.

Estão descritos rearranjos clonais de genes de receptores de cadeias pesadas de imunoglobulinas, principalmente de Ig M<sup>5</sup>.

A patogénese deste tipo de lesão é complexa, parecendo depender da produção de IL-6 pelas células plasmocitárias dos centros germinativos<sup>6</sup>. Os seus níveis séricos correlacionam-se com as manifestações clínicas da doença<sup>7</sup>. Foram identificadas sequências de ADN do vírus HHV-8, sobretudo em doentes HIV positivos. O genoma deste vírus apresenta um gene análogo ao da IL-6 humana<sup>8,9</sup>.

Neste contexto, há várias patologias associadas à síndrome da IL-6, tais como doenças auto-imunes (artrite reumatóide, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistémico, doenças do tecido conjuntivo), infecção por HIV, infecção por HHV-8, sarcoma de Kaposi, discrasia de plasmócitos e linfoma de Hodgkin. É necessário excluir estas doenças para definir como primária uma doença de Castleman multicêntrica<sup>10,11</sup>.

No caso em questão não havia antecedentes de nenhuma destas entidades.

Os doentes com patologia localizada têm bom prognóstico, ao contrário dos doentes com formas multicêntricas, sobretudo se associadas ou complicadas por infecções ou neoplasias<sup>10-12</sup>.

Assim, o patologista deve incluir a hiperplasia linfóide angiofolicular no diagnóstico diferencial de massas mediastínicas e distinguir entre formas localizadas e formas multicêntricas que condicionam diferentes prognósticos<sup>13</sup>.

## Bibliografia

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9:822-830.
2. Keller AR, hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29:670-683.
3. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, Kjeldsberg CR. Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163 (2):273-81.
4. Ozkan H, Tolunay S, Gozu O, Ozer ZG. Giant lymphoid hamartoma of mediastinum (Castleman disease). *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38(5):321-3.
5. Menke DM, Tiemann M, Camoriano JK, *et al.* Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol* 1996;105:268-276.
6. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, *et al.* Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-1367.
7. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, *et al.* Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991;78:2923-2930.
8. Gessain A, Sudaka A, Brière J, *et al.* Kaposi's sarcoma - associated herpes virus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease: Is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? [letter]. *Blood* 1996;87:414-416.
9. Luppi M, Barozzi P, Majorana A, *et al.* Human herpesvirus-8 DNA sequences in human immunodeficiency virus-negative angioimmunoblastic lymphadenopathy and benign lymphadenopathy with giant germinal center hyperplasia and increased vascularity. *Blood* 1996;89(9):3903-3909.
10. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, *et al.* Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985;16:162-172.
11. Frizzera G, Peterson BA, Bayard ED, *et al.* A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3:1202-1216.
12. Rosai & Ackerman's Surgical Pathology - Vol 2

## HIPERPLASIA LINFÓIDE ANGIOFOLICULAR - DOENÇA DE CASTLEMAN - DO MEDIASTINO: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

Vítor Sousa, Lina Carvalho

- Chapter 12. Morby, 2004.

13. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink HK,

Harris C: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and  
Heart. IARC Press 2004.