

## Histiocitose de Células de Langerhans – Caso Clínico

SERAFINA FREITAS<sup>1</sup>; CRISTINA COSTA<sup>2</sup>; JOÃO PEREIRA<sup>3</sup>, ARMANDO PINTO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento Materno-Infantil / Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

<sup>2</sup> Serviço de ORL – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

<sup>3</sup> Serviço de Pediatria – IPO – Porto

### Resumo

Os autores relatam um caso clínico de uma forma disseminada de HCL numa menina de 2,5 anos que tinha sido internada por febre, palidez e petéquias. O diagnóstico foi confirmado pela microscopia óptica e estudo imunocitoquímico no tecido da mastóide. Apesar da instituição de tratamento adequado, com radioterapia e quimioterapia, veio a falecer cerca de 10 meses após ter sido internada.

**Palavras-chave:** Histiocitose de células de Langerhans; criança; atingimento sistémico.

### Summary

The authors present a case-report of a 2,5-year-old girl with extensive Langerhans cell histiocytosis. She was admitted with fever, petechiae and she was also pale. Diagnosis was made by light morphologic and immunocytochemical features of the Langerhans cell, on mastoid tissue. Despite adequate treatment, with radiation therapy and chemotherapy, she died ten month later.

**Key-Words:** Langerhans cell histiocytosis; child; extensive disease.

### Introdução

A histiocitose de células de Langerhans, anteriormente designada por Histiocitose X, é uma doença rara<sup>(1)</sup>. A incidência exacta não é conhecida, mas foi estimada em 1 para 200 000 crianças por ano, nos EUA,<sup>(2, 3, 4)</sup>. As suas manifestações clínicas são extremamente variadas, desde uma lesão óssea solitária que regride espontaneamente até uma doença multissistémica ameaçadora da vida. É caracterizada pela proliferação local ou disseminada de células histiocíticas não malignas. Estas assemelham-se morfológica e fenotipicamente às células de Langerhans, células dendríticas apresentadoras de antigénios, encontradas principalmente em órgãos ricos em tecido retículo-endotelial. Os principais órgãos envolvidos são a pele, a medula óssea, o fígado e os pulmões<sup>(4, 5)</sup>.

### Caso Clínico

Criança do sexo feminino, raça caucasiana, com 2,5 anos de idade, internada em Junho de 1996, por palidez, petéquias e febre, tendo como antecedente patológico otite média aguda (OMA) supurada de repetição a partir dos

18 meses de idade. Tinha realizado biópsia a pólipo presente no canal auditivo externo (CAE) à esquerda, dois meses antes. Nos exames pré-operatórios realizados nessa altura apresentava anemia (Hgb: 8,2 g/dl) e alterações na função hepática (ASAT: 87 U/l e ALAT: 110 U/l). Era proveniente de uma família com Índice de Gaffar V.

Em Maio/96 tinha recorrido ao serviço de urgência (SU) pelo aparecimento de petéquias dispersas. Foi-lhe diagnosticado OMA supurada à esquerda. No hemograma realizado constatou-se anemia e trombocitopenia ligeiras. Teve alta, medicada com cefaclor oral, havendo resolução do quadro nos dias seguintes. Cerca de 3 semanas após, recorreu novamente ao SU por apresentar febre, petéquias e palidez intensa, com uma evolução de 72 horas. Havia também referência a anorexia e a emagrecimento de 5 kg em cerca de 4-6 meses e de viagem à Régua em Setembro/95.

Na admissão, o exame físico revelou febre (t. ax: 39,2° C), prostração e queixume à mobilização. Palidez acentuada da pele e mucosas, petéquias dispersas e adenomegalias (1 cm de maior diâmetro) ao nível da região inguinal; a orofaringe apresentava hipertrofia das amígdalas, sem exsudado; observou-se pús em ambos canais auditivos; palpação abdominal difusamente dolorosa, com bordo hepático 4 cm abaixo da grade costal direita e bordo esplénico 5 cm abaixo da grade costal esquerda. Evi-

denciava alterações comportamentais e atraso no desenvolvimento psico-motor. Restante exame físico sem alterações.

Perante este quadro clínico foram efectuados exames analíticos no intuito de esclarecimento da provável etiologia: doença infecciosa (vírica, bacteriana ou parasitária), doença neoplásica, aplasia medular ou crise aplástica em contexto de doença hemolítica.

Os exames analíticos efectuados evidenciaram Hgb: 5,9 g/dl; MCV: 84,9 fl; MCHC: 32,9 g/dl, leucócitos: 4.490/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 1.300/mm<sup>3</sup>, linfócitos: 2.700/mm<sup>3</sup> e plaquetas: 119.000/mm<sup>3</sup>. Função hepática e renal: normais. Sem evidência laboratorial de hemólise. Hemocultura e urocultura — estéreis. Bacteriológico do pús do ouvido: *E. coli*. Serologias para sífilis, Epstein-Barr, herpes simplex I e II, CMV, Parvovírus e Toxoplasmose não sugestivas de infecção aguda. AgHBs e IgM para VHA negativos. Rx tórax sem alterações. Ecografia abdominal: hepatoesplenomegalia (Ø longitudinal hepático: 12,5 cm e esplênico: 12 cm), sem outras alterações. O mielograma efectuado ao 2º dia de internamento não mostrou alterações, tendo a pesquisa de *Leishmania* sido negativa. Realizou transfusão de concentrado de glóbulos rubros e iniciou antibioterapia endovenosa (ev) com amoxicilina + ácido clavulânico.

Apesar da antibioterapia instituída, manteve picos febris (38,5° - 39° C axilar), pelo que, ao 6º dia de internamento, iniciou cefotaxime ev (16 dias), ficando apirética após 5 dias de tratamento. Observou-se contudo um agravamento das alterações hematológicas e da supuração do ouvido esquerdo. Aparecimento nesta fase de lesões de dermatite seborreica do couro cabeludo, regiões interdigitais e área perineal. Atendendo à evolução desfavorável da situação foram colocadas outras hipóteses de diagnóstico: otomastoidite, histiocitose X ou aplasia por défice de vitamina B12 / ácido fólico.

O Rx do esqueleto e crânio não evidenciou lesões líticas. O doseamento de ácido fólico / vitamina B12 sanguíneos e o doseamento do ácido metilmalónico urinário foram normais. Realizou biópsia da medula óssea ao 24º dia de internamento evidenciando-se sinais de diseritro-

poiese / quadro morfológico de mielodisplasia. A TAC realizada ao ouvido esquerdo mostrou erosão da mastóide com lise parcial das paredes interna e externa, bem como da escama do temporal adjacente, encontrando-se preenchido por material com densidade de tecidos moles (com bolhas gasosas no seu interior). A cadeia ossicular encontrava-se íntegra. A RMN realizada, para melhor esclarecimento das alterações encontradas, evidenciou mastoidite e oclusão venosa do seio sigmóide esquerdo.

Foi então submetida a mastoidectomia simples com exploração do seio lateral. O exame extemporâneo de material retirado revelou a presença de células de Langerhans. O exame imunocitoquímico efectuado com os soros anti-vimentina, anti-proteína S 100 e anti-célula histiocitose X revelou a presença de células imunoreactivas para os 3 anticorpos. O pós-operatório decorreu sem intercorrências, observando-se melhoria clínica, com regressão da hepatoesplenomegalia e normalização dos valores hematológicos. A biópsia hepática não mostrou alterações. Foi referenciada para o IPO, sendo reavaliada clínico-laboratorialmente, tendo sido concluído em consulta de grupo que se estaria perante uma forma localizada de doença e como tal efectuaría radioterapia em doses baixas à região da mastóide.

Uma semana após terminar a radioterapia surgiu ataxia e palidez, que progressivamente se foi acentuando, constatando-se também hepatoesplenomegalia. O hemograma então efectuado evidenciou a presença de anemia grave (Hgb: 4,7 g/dl), leucopenia (3700/mm<sup>3</sup>) com neutropenia (780/mm<sup>3</sup>). Foi então transferida para o IPO. Observou-se a presença de numerosas lesões osteolíticas dispersas por todo o esqueleto, disfunção hematológica e hepática (albumina: 2,5 g/dl). realizou quimioterapia com etoposide, havendo no entanto deterioração da sua situação clínica. Veio a falecer cerca de 6 meses depois.

## Discussão

Em 1987, «The Writing Group of the Histiocyte Society» também definiu graus de probabilidade para o diagnóstico de HCL. (Tabela I) <sup>(1, 4)</sup>.

TABELA I  
Níveis de confiança para o diagnóstico de HCL

1. Diagnóstico presuntivo	características de microscopia óptica	
2. Diagnóstico	Alterações na microscopia óptica mais:	2 ou mais positividade para: (1) Adenosinatrifosfatase (2) Proteínas S-100 (3) α-D-manosidase (4) Lecitina de amendoim
3. Diagnóstico definido	Alterações na microscopia óptica mais:	Grânulos de Birbeck nas células da lesão pela microscopia electrónica e/ou positividade para o antígeno CD1a das células da lesão

A grande variedade de manifestações clínicas da HCL torna o diagnóstico clínico algo difícil. Os achados clínicos e radiológicos não são específicos. De igual modo, os exames laboratoriais podem apenas mostrar um quadro inflamatório, também não específico<sup>(6)</sup>.

O diagnóstico definitivo assenta na demonstração das características imunocitoquímicas das células de Langerhans ou na demonstração de grânulos de Birbeck pela microscopia electrónica. Estudos pela imunoperoxidase mostram grande reactividade das células histiocíticas com anticorpos monoclonais para CD1a e para S100. A presença de lesões evidenciadas por microscopia óptica faz actualmente um diagnóstico presuntivo<sup>(1,4)</sup>. O diagnóstico de HCL neste caso foi realizado pelo achado de células de Langerhans por microscopia óptica em material retirado da região da mastóide e pela positividade para os soros anti-vimentina, anti-proteína S-100 e anti-célula histiocitose X. Não foram encontrados grânulos de Birbeck à microscopia electrónica. Não podemos como tal afirmar que se tratasse de «diagnóstico definitivo», mas apenas «diagnóstico».

As lesões ósseas são muito características, sendo encontradas praticamente em todos os doentes, com doença localizada ou disseminada. O crânio é o local preferencialmente envolvido, seguido dos ossos longos dos membros superiores e dos ossos planos (costelas, pelve e vértebras). Além da dor, pode haver edema dos tecidos moles adjacentes. A radiografia revela lesões líticas irregulares, isoladas ou múltiplas. Quando a apófise mastóide está envolvida os achados podem mimetizar uma mastoidite<sup>(4,7)</sup>. No presente caso, a radiografia inicial do crânio foi descrita como não apresentando alterações, tendo a TAC e a RMN evidenciado alterações compatíveis com mastoidite. Por vezes, a extensão do processo lítico para o ouvido médio causa destruição dos ossículos e surdez<sup>(7)</sup>. Tal facto não foi observado neste caso, apesar da lesão ser bastante extensa.

As células de Langerhans não são um constituinte habitual da medula óssea (MO), apesar de outras células dendríticas poderem ser vistas<sup>(4,5)</sup> e a biópsia realizada a esta doente não evidenciou a presença de células de Langerhans. A pancitopenia causada por disfunção da MO está habitualmente associada a hepatoesplenomegalia marcada e é um sinal de mau prognóstico. Esta última pode evidenciar envolvimento pela HCL ou indicar um processo obstructivo da veia porta por adenomegalias. Ambos os processos podem levar a cirrose biliar. A hepatomegalia pode também reflectir hipertrofia e hiperplasia das células de Küpffer, como um indicador de activação generalizada do sistema imune celular, sem haver um envolvimento directo ou hepatopatia obstructiva<sup>(2,8)</sup>. Histologicamente caracteriza-se por um infiltrado de células de Langerhans CD1a na região porta, mas os grânulos de Birbeck raramente são observados. Os padrões

patológicos variam desde uma leve colestase a uma infiltração histiocítica das áreas portais com evidência de lesão hepatocelular e envolvimento dos canalículos biliares, podendo por fim envolver para colangite esclerosante, fibrose grave, cirrose biliar e insuficiência hepática<sup>(8)</sup>. No presente caso, a biópsia hepática revelou-se normal, talvez pela sua realização num momento em que já não havia pancitopenia e hepatoesplenomegalia e por só corresponder a uma pequena área.

Várias manifestações do SNC podem ser encontradas: défices intelectuais, para e tetraplegia espástica, encefalopatia progressiva, ataxia, sinais piramidais, tremor e disartria<sup>(4)</sup>. A doente deste caso apresentava desde o início alterações comportamentais, no entanto e dada a situação sócio-cultural desta família não se pode atribuir uma relação causal à HCL. Apresentou, no entanto e já no decurso do internamento, ataxia, podendo esta ser talvez por envolvimento do SNC. Contudo, quer a TAC quer a RMN, realizadas antes deste sinal ocorrer, não apresentavam alterações sugestivas de atingimento cerebral.

O tratamento de doentes com HCL depende da extensão da doença. O n.º de órgãos envolvidos e as implicações deste envolvimento são de primordial importância<sup>(9)</sup>.

Os doentes com HCL limitada necessitam de um estadiamento cuidadoso para garantir que a lesão encontrada não faz parte de um processo mais extenso. O curso clínico é habitualmente benigno e as remissões espontâneas são frequentes. Uma lesão óssea isolada tende a resolver para a cura durante um período de meses a anos. A biópsia da lesão com ou sem curetagem, necessária para estabelecer o diagnóstico, pode iniciar o processo de resolução<sup>(4,6,7,9)</sup>. Critérios para tratamento adicional incluem dor intensa e alta probabilidade de deformidade inaceitável ou incapacitante, tal como diminuição do crescimento ósseo, fractura, perda da audição (por lesão temporal) ou perda de dentes definitivos (por lesão maxilar)<sup>(6,9)</sup>. A infiltração intralesional de corticosteróides foi descrita como eficaz, assim como a radioterapia em baixas doses (150 cGy/dia durante 4 dias), habitualmente quando as outras medidas falharam<sup>(4,6)</sup>.

A abordagem terapêutica dos doentes com HCL disseminada tem sido quase tão variada como as manifestações clínicas da doença. A maioria dos doentes são tratados com quimioterapia sistémica dado a natureza progressiva da doença. Os agentes utilizados incluem (por ordem alfabética) o clorambucil, ciclofosfamida, citarabina, daunorrobicina, etoposide, 6-mercaptopurina, metotrexato, mecloretamina (mustarda nitrogenada), procarbazona, vinblastina e vincristina, com ou sem corticosteróide<sup>(4,6)</sup>. Todas estas drogas foram descritas na literatura como eficazes, pelo menos temporariamente, em cerca de 50 a 60% dos doentes tratados<sup>(4,5,9)</sup>. Foram também descritas abordagens conservadoras, reservando o tratamento sistémico

mico para os doentes gravemente doentes, aos quais foi administrada um curto ciclo de prednisolona. Os resultados foram semelhantes aos de outras séries com abordagens mais agressivas<sup>(9)</sup>. Os doentes com doença extensa mas sem disfunção de órgão beneficiariam com este tratamento conservador, porque o seu curso é tido como favorável. Recentemente a ciclosporina surgiu como um fármaco bastante promissor para os doentes com doença disseminada com disfunção de órgão e que não responderam a outras terapêuticas, dados os seus efeitos imunossuppressores e imunomoduladores, com inibição selectiva da resposta imune celular e da activação celular mediada por citoquinas. Estudos com anticorpos monoclonais dirigidos contra o antigénio CD1a foram também descritos e constituem também uma esperança no tratamento da HCL<sup>(4, 5, 9)</sup>.

Quando a doente foi inicialmente avaliada no IPO, apresentava uma evolução extremamente favorável em face da regressão espontânea da pancitopenia e da hepatosplenomegalia, não apresentando outras lesões além do envolvimento da mastóide e ausência de sinais de disfunção de órgão. Como tal, foi apenas submetida a radioterapia à região da mastóide para limitar o processo osteolítico, dado o risco de surdez. No entanto, a HCL é

uma doença com carácter flutuante, tendo a doente sofrido um agravamento da sua situação clínica, quase revelou catastrófico apesar da quimioterapia efectuada.

A multiplicidade de formas clínicas da HCL é acompanhada por uma grande variabilidade do curso da doença. O prognóstico está relacionado com a idade de início da doença e o grau de envolvimento multiorgânico. Lahey descreveu como critérios de mau prognóstico, além dos já citados, a rápida progressão da doença e a presença de sinais de disfunção hepática, respiratória e hematopoiética. (Tabela II)<sup>(1, 2, 4, 8, 9, 10)</sup>. O exame histopatológico tem um papel limitado na previsão do prognóstico. A «Southwest Oncology Group Study» atribui uma taxa de mortalidade tão alta como 50% em crianças com menos de 2 anos, afectadas por forma disseminada, com disfunção de órgão associada<sup>(4, 9)</sup>.

Em conclusão, a HCL é uma doença de difícil diagnóstico pela sua multiplicidade de apresentações e de difícil abordagem dado o seu curso flutuante com remissões espontâneas frequentes. No entanto, numa criança com início de doença antes dos dois anos de idade, pancitopenia e hepatosplenomegalia é de esperar que o prognóstico seja francamente desfavorável, apesar da terapêutica.

**TABELA II**  
Sinais de disfunção

<b>Respiratória</b>	Tosse Taquipneia ou dispneia ou ambas Cianose Pneumotórax ou derrame pleural atribuíveis à doença
<b>Hepática</b>	Hipoproteinemia Edema Ascite Hiperbilirrubinemia
<b>Hematopoiética</b>	Anemia (excepto ferropriva ou por infecção) Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia

#### BIBLIOGRAFIA

1. Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladish S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 24: 208-9.
2. Egeler RM, Schipper MEI, Heymans HSA. Gastrointestinal involvement in Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X): a clinical report of three cases. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 325-29.
3. Grundy P, Ellis R. Histiocytosis X: a review of the etiology, pathology, staging and therapy. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 664-71.
4. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127: 1-11.
5. Stéphan JL. Histiocytoses. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 600-9.
6. Sessa S, Sommelet D, Lascombes P, Prévot J. Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy. *J. Bone Joint Surg* 1994; 76: 1513-25.
7. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist G, Shives TC, Wollan PC. Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995; 76: 2471-83.
8. Squires RH, Weinberg AG, Zwiener RJ, Winick N. Langerhans' cell histiocytosis presenting with hepatic dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 190-3.
9. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Arch Dis Child* 1990; 65: 301-3.
10. Chatkin JM, Bastos JC, Stein RT, Gaiger AM. Sole pulmonary involvement by Langerhans' cell histiocytosis in a child. *Eur J Pediatr* 1993; 6: 1226-8.

Correspondência: Dr.ª Serafina Freitas  
Serviço de Pediatria  
CHVN Gaia – Unidade II  
Rua Francisco Sá Carneiro  
4400 Vila Nova de Gaia