

Histiocitose de Células de Langerhans – Caso Clínico

MÁRCIA QUARESMA, A. CARVALHO, H. ISABEL ALMEIDA, M. CORREIA, G. RODRIGUES, L. MOTA, O. COSTA, J. S. SEQUEIRA

Unidade de Cuidados Especiais e Unidade de Doenças Infecciosas. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria.

Resumo

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara de etiologia desconhecida e com uma apresentação clínica muito variável. Caracteriza-se pela proliferação e infiltração anormais de histiocitos com características morfológicas, citoquímicas e imunofenotípicas de células de Langerhans (que em condições normais se encontram sobretudo na epiderme). Os autores apresentam o caso de um lactente de 2 meses de idade com um quadro de febre, exantema petequeial generalizado, hepatosplenomegalia, anemia e trombocitopenia. Os exames laboratoriais, radiológicos e histológicos realizados confirmaram o diagnóstico de HCL.

Palavras-chave: Célula de Langerhans, histiocitose, criança.

Summary

Langerhans' cell histiocytosis (HCL) is a rare disease of unknown etiology with a clinical presentation extremely variable. The disease is characterized by an uncontrollable proliferation and infiltration of histiocytes, most of them share morphologic, histochemical and immunophenotypic features with Langerhans' cells located in the epidermis. The authors present a case of an infant with fever, skin rash, hepatosplenomegaly, anemia and thrombocytopenia. The laboratorial, radiological and histological examinations confirmed the diagnosis of HCL.

Key-words: Langerhans' cell, histiocytosis, child.

Introdução

A HCL é uma doença rara caracterizada por uma proliferação de histiocitos com o fenotipo de células de Langerhans (células de grandes dimensões à custa de um abundante citoplasma eosinófilo pálido e homogéneo, e com um núcleo central normalmente lobulado semelhante a uma semente de café), em praticamente todos os tecidos, sendo mais frequentemente afectados o esquelético, o cutâneo e o linfático. Ocasionalmente há também envolvimento do fígado, pulmão, baço e medula óssea^(1, 2, 3).

A etiologia da HCL é desconhecida. Pensa-se que é devida a uma alteração auto-imune, provavelmente desencadeada por uma infecção viral. A estimulação imunológica das células de Langerhans leva à produção de interleucina-1, que activando as células T-helper, leva à produção de interleucina-2, determinando a activação de células T citótóxicas. Há uma posterior perpetuação do processo, devido à libertação de mais interleucina-1 e de um factor de estimulação, que determinam uma proliferação e infiltração incontroláveis de células de Langerhans^(1, 4).

A patogénese da doença é ainda explicada por uma disfunção imunológica que afecta a função das células de Langerhans e também a sua adesão molecular. Daí a migração e acumulação deste tipo de células não apenas para os locais onde normalmente se localiza, mas também para locais aberrantes⁽⁵⁾.

Em relação à evolução da terminologia, é importante referir que em 1959 Lichtenstein verificou que 3 doenças, conhecidas por granuloma eosinófilo (lesão osteolítica única ou múltiplas), doença de Hand-Schuller-Christian (lesões osteolíticas e envolvimento da hipófise e da região retroorbitária) e doença de Letterer-Siwe (lesões osteolíticas, exantema cutâneo, hepatosplenomegalia, adenomegalias generalizadas, pancitopénia, febre, anorexia, astenia, emagrecimento, irritabilidade), faziam parte de um espectro clínico de uma mesma doença, que designou histiocitose X^(1, 6, 7). Em 1973 Nezelof identificou a célula tipo Langerhans como característica da entidade, substituindo a designação histiocitose X por HCL, posteriormente adoptada pela Sociedade de Histiocitose em 1987, que nesse mesmo ano propôs uma nova classificação da histiocitose em classe I, II, III^(2, 4, 6), nomeadamente:

- Histiocitose classe I: Inclui a HCL e os tumores de células reticulares dendríticas e interdigitais (muito raros e normalmente localizados ao nódulo linfático).
- Histiocitose classe II: Existe uma proliferação reactiva de células da série fagocitária mononuclear secundária a uma doença primária. Subdivide-se em 2 grandes entidades:
 - Linfocitose eritrofagocitária familiar: doença rara e fatal, autossómica recessiva que afecta crianças com menos de 4 anos. A reacção histiocitária é um fenómeno secundário a uma doença ainda não definida.
 - Síndrome hemofagocitária associada a infecção: doença que normalmente ocorre no contexto de uma imunodeficiência, secundária a uma infecção viral, bacteriana, fúngica ou parasitária.

A doença de Rosai-Dorfman, a linfadenite necrotizante histiocitária e o xantogranuloma juvenil, também se incluem neste grupo.

- Histiocitose classe III: Neste grupo incluem-se as doenças histiocitárias que são neoplasias verdadeiras (leucemia monocítica aguda, a histiocitose maligna, e o verdadeiro linfoma histiocitário) (6).

As formas mais frequentes de histiocitose na idade pediátrica são a HCL e a síndrome hemofagocitária (2).

Descrevemos um caso clínico como exemplo clássico de uma forma de HCL de mau prognóstico, num lactente pequeno.

Caso Clínico

Criança de sexo feminino, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, internada aos 2 meses de idade por exantema petequeial generalizado, palidez e febre.

Era a 2.^a filha de pais jovens não consanguíneos, sem patologia familiar relevante. A gestação foi de termo, vigiada, sem intercorrências, o parto eutócico, hospitalar. Índice de Apgar 9 e 10 ao 1.^o e 5.^o minuto de vida, respectivamente, e peso de 3650 g. Fez B. C. G. ao 2.^o dia de vida, quando teve alta. Aleitamento materno exclusivo. Teve boa progressão estaturoponderal e bom desenvolvimento psicomotor. Cerca do mês e meio de idade surge com lesões cutâneas petequiais nas palmas das mãos,

que 2 semanas depois se generalizaram a todo o corpo, sendo mais numerosas no tronco e região inguinal. Havia referência a palidez desde o nascimento e febre desde 2 dias antes do internamento. Não houve administração de medicamentos nem fez outras imunizações.

À admissão no serviço de urgência, a lactente apresentava exantema petequeial generalizado mais intenso nas palmas das mãos, no tronco e na região inguinal, palidez acentuada da pele e mucosas, hepatomegalia e esplenomegalia com bordo palpável 4 cm e 5 cm abaixo do bordo costal, respectivamente.

Perante este quadro clínico, foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Leucemia
- Neuroblastoma
- Histiocitose
- Quadro infeccioso

Os exames complementares revelaram anemia e trombocitopenia, prolongamento do tempo de protrombina (PT) e tromboplastina parcial activada (APTT) e aumento da proteína C reactiva (PCR) (figura 1).

Hemoglobina: 4,2 g/dl, hematócrito: 13,7%
 Leucócitos: 11 100/mm³ (80%L, 14%N)
 Plaquetas: 8 000/mm³
 Esfregaço do sangue periférico: sem atipias
 PT: 23 segundos para um controlo de 13 segundos
 APTT: superior a 60 segundos para um controlo de 32,5 segundos
 PCR: 3,7 mg/dl

FIG. 1 – Exames complementares.

O mielograma mostrou uma dismielopoiese das 3 linhagens celulares (figura 2):

- Amostra hiper celular, em que 59,8% das células nucleadas são da linha eritrocitária, na maioria com sinais de diseritropoiese, mais acentuados a nível do citoplasma.
- Linha granulocítica hipocelular (30,8%). A maioria das células são hipegranulosas e não há sequência maturativa.
- Linha megacariocítica hiper celular. Células em vários estádios de maturação, alguns micromegacariocíticos. Poucas plaquetas.
- 3,4% mieloblastos, 8,4% promielocitos, 9,6% mielocitos, 4,4% metamielocitos, 3,0% polimorfonucleares, 2,0% eosinófilos, 9,4% linfocitos, 59,8% eritroblastos.

FIG. 2 – Mielograma.

Não foram identificadas alterações da imunidade humoral e celular, nem alterações bioquímicas (incluindo ácido vanilmandélico na urina e enolase específica para neuroblastoma), bacteriológicas e/ou serológicas.

Dos exames imagiológicos realizados, destacamos a radiografia do esqueleto, que revelou a existência de duas lesões osteolíticas com bordos bem definidos, uma no rádio direito e outra no fêmur esquerdo (figuras 3 e 4).



FIG. 3 – Lesão osteolítica na extremidade distal do rádio direito.

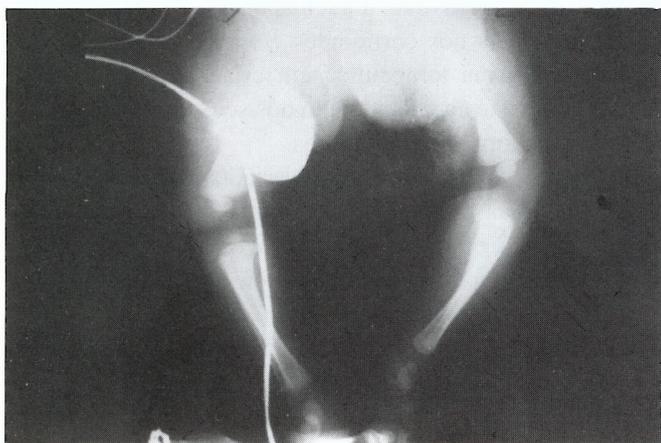


FIG. 4 – Lesão osteolítica na extremidade proximal do fêmur esquerdo.

A ecografia abdominal mostrou apenas uma hepatosplenomegalia de contornos regulares e ecoestrutura homogênea. A radiografia do tórax, a radiografia do crânio e a ecografia transfontanelar não revelaram qualquer alteração.

A biópsia cutânea revelou, à microscopia óptica, abundante aglomerado de células histiocitárias com citoplasma eosinofílico de grandes dimensões e núcleo lobulado, localizado na derme superficial e invadindo a

epiderme (figura 5), e à microscopia electrónica, presença de grânulos de Birbeck a nível do citoplasma das células.

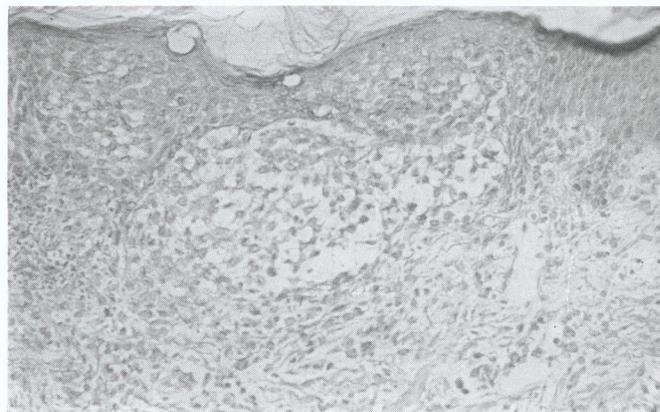


FIG. 5 – Aglomerado de células de Langerhans na derme superficial, invadindo a epiderme.

A biópsia hepática mostrou infiltração, nos sinusóides e espaços porta, de células histiocitárias grandes com núcleos por vezes reniformes e nucléolos evidentes, células estas imuno reactivas para a proteína S100 (figura 6).

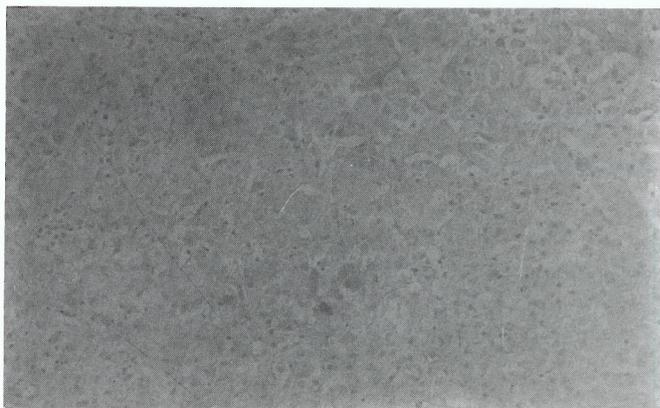


FIG. 6 – Células de Langerhans imuno reactivas para a proteína S100.

Foi feito o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans e iniciada quimioterapia com ciclosporina e prednisona.

Durante o internamento a criança manteve razoável vitalidade, exantema petequial generalizado e hepatosplenomegalia idênticas às descritas na admissão. Manteve pancitopénia que motivou múltiplas transfusões de concentrados de plaquetas e de eritrócitos e desenvolveu quadro de sepsis a *Staphylococcus aureus*, tratada e curada. Ao 20.º dia de internamento a lactente foi transferida para o Instituto Português de Oncologia para iniciar quimioterapia. Ao 2.º dia de tratamento desenvolveu quadro de insuficiência respiratória aguda e faleceu. Não foi realizada autópsia.

Discussão

Consideramos importante dar conhecimento do presente caso clínico, dada a raridade da doença, cuja incidência na população pediátrica é de 3 casos/1 000 000 crianças⁽¹⁾.

Esta doente não apresentava lesões osteolíticas da calote craniana como é mais frequente na HCL^(6, 8, 9), mas apresentava-as a nível dos ossos longos (fémur esquerdo e rádio direito). Este facto associado ao envolvimento multissistémico levou a que o diagnóstico de HCL fosse prontamente considerado. Dentro da classificação das histiocitoses este caso enquadra-se na histiocitose classe I e na designação clássica é uma doença de Letterer Siwe^(6,10).

Contudo, o diagnóstico de HCL é baseado na presença de células de Langerhans nas lesões típicas. Embora os achados histológicos sejam suficientemente constantes para um anatomopatologista experimentado reconhecer a doença, estas alterações dão apenas o diagnóstico de presunção da doença^(1,11). O diagnóstico definitivo é dado pela microscopia electrónica^(1,6,11), através da visualização de grânulos de Birbeck no citoplasma. Trata-se de inclusões em forma de raquete de ténis, com alternância de lâminas claras e escuras. Os estudos imuno-histoquímicos, nomeadamente marcador positivo para o antigénio CD1a (antigamente designado de antigénio OKT6) e a reactividade para a proteína S100, são altamente sensíveis^(1, 5, 6, 8, 12).

Este caso constitui uma apresentação clínica de HCL de muito mau prognóstico. Com efeito, os factores prognósticos mais importantes são a idade do doente e o grau de disfunção orgânica^(1, 3, 4, 13). Idade inferior a 2 anos e envolvimento sistémico constituem factores de mau prognóstico:

- No grupo dos doentes com envolvimento orgânico, qualquer que seja a idade, apenas cerca de 45% sobrevivem 5 anos^(9, 14).
- Cerca de 65% dos doentes com idade inferior a 2 anos e sem disfunção orgânica sobrevivem 5 anos.
- Aproximadamente 90% dos doentes com mais de 2 anos de idade e sem evidência de disfunção orgânica têm uma sobrevida de 5 anos.

Em termos de morbilidade, 50% dos sobreviventes permanecem com sequelas que incluem diabetes insípida, atraso de desenvolvimento psicomotor, alteração do crescimento, outros défices neurológicos e doença pulmonar crónica (que constitui a principal causa de morte tardia)⁽⁹⁾.

Outro aspecto importante a realçar no caso clínico apresentado tem a ver com a opção terapêutica.

São referidas na literatura duas orientações terapêuticas: uma conservadora e outra mais intervencionista. A conservadora baseia-se na constatação de que pode ocorrer remissão espontânea mesmo no contexto de doença multiorgânica^(3, 13, 15).

Na perspectiva mais agressiva as opções terapêuticas propostas actualmente são:

- Na doença localizada: curetagem e/ou radioterapia, administração local de corticóides ou quimioterapia sistémica. Um estudo italiano multicêntrico prospectivo (AIEOP-CNR-HX 83), concluiu ser a curetagem a melhor terapêutica, e, dado o risco da radioterapia (oncogénese), esta opção estaria apenas indicada para alívio da dor ou prevenção das lesões estruturais ou neurológicas^(3, 13).
- Na doença sistémica: citostáticos e/ou corticóides. Embora esta doença não seja neoplásica, tem sido efectuada quimioterapia combinada agressiva, com respostas na ordem dos 50%⁽³⁾. Foram também ensaiadas outras terapêuticas, nomeadamente extractos tímicos (ineficazes)^(1, 8, 9, 13), alfainterferão^(8, 13), e mais recentemente transplante medular, na doença multissistémica recorrente^(4, 13).

Estudos recentes^(13, 16), ainda preliminares e não conclusivos, mostraram que a ciclosporina, principalmente quando associada aos corticóides e/ou vinblastina, pode ser uma boa arma terapêutica em crianças com doença multissistémica avançada, devido aos seus efeitos imunossupressivos e imunomoduladores.

O tratamento da HCL tem variado muito ao longo dos anos e ainda hoje continua controverso. O desconhecimento da patogénese e a grande heterogeneidade clínica da doença impedem a adopção de uma classificação clínica e histopatológica, bem como de uma política terapêutica racional uniformizada. É também necessário proceder ao desenvolvimento e uniformização de um critério de resposta terapêutica, que ainda não existe.

BIBLIOGRAFIA

1. Angel SI, Alcade J, Hoffman HT, Smith RJ. Langerhans' cell histiocytosis of the head and neck in children. *Ann otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(3): 173-80.
2. Pritchard J, Broadbent V. Histiocytosis – an introduction. *Br J Cancer* 1994; 70(Suppl. XXIII): S1-S3.
3. Ceci A, Terlizzi M, Collela R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, Castello M, Testi AM, De Bernardi B, Indolfi P, et al. Langerhans' cell histiocytosis in childhood: results from the italian cooperative AIEOP-CNR-HX 83 Study. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21(4): 259-64.
4. Zandi P, Panis Y, Debray D, Bernard O, Houssin D. Pediatric liver transplantation Langerhans' cell histiocytosis. *Hepatology* 1995; 21(1): 129-33.

5. de Graaf JH, Tamminga RY, Kamps WA, Timens W. Langerhans' cell histiocytosis: expression of leukocyte cellular adhesion molecules suggest abnormal homing and differentiation. *Am J Pathol* 1994; 144(3): 466-72.
6. Ladish S, Jaffe ES. The Histiocytoses. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1989; 491-504.
7. Helm KF, Lookingbill DP, Marks JG Jr. A clinical and pathologic study of histiocytosis X in adults. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 pt 1): 166-70.
8. 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 Am* 1994; 76(10): 1513-25.
9. Leventhal B. Histiocytosis Syndrome in Childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company 1992: 1765-7.
10. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case 40-1985 (Case Records of the Massachusetts General Hospital). *N Engl J Med* 1985; 313(14): 874-83.
11. Emile JF, Wechsler J, Brousse N, Boulland ML, Cologon R, Fraitag S, Voisin MC, Gaulard P, Boumsell L, Zafrani ES. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody 010 on routinely paraffin-embedded samples. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(6): 636-41.
12. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, de Prost Y, Brousse N. Langerhans' cell. *J Pathol* 1994; 174(2): 71-6.
13. Ladish S, Gardner H. Treatment of Langerhans' cell histiocytosis - evolution and current approaches. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23: S41-S46.
14. Aricò M, Commeli A, Brossi G, Raiteri E, Piombo M, Egeler RM. Langerhans' cell histiocytosis and acute leukemia: unusual association in two cases. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21(4): 271-3.
15. de Carmargo B, Alves Ac, Gorender EF, Bianchi A. Association of malignancy and Langerhans' cell histiocytosis: report of three cases. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21(6): 451-3.
16. Aricò M, Colella R, Conter V, Indolfi P, Pession A, Santoro N, Burgio GR. Cyclosporine Therapy for refractory Langerhans' cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25 (1): 12-6.

Correspondência: Márcia de Souza Quaresma
Rua Carlos Oliveira n.º 8, Apt. 26
1600 Lisboa