



RELATO DE CASO

Histiocitoses de células de Langerhans no Paciente Pediátrico: Apresentação de um Caso Clínico.

Langerhans Cell Histiocytosis in the Pediatric Patient: Report of a Clinical Case.

Mario Tércio Rocha Júnior¹, Nayara Alencar Dias², Monique Freire dos Reis³, Maiko Ramos Maia⁴, Luiz Carlos de Lima Ferreira⁵, Adriana Távora de Albuquerque Taveira⁶.

¹ Médico Pediatra, Universidade do Estado do Amazonas. -Manaus-AM-Brasil.

² Médica residente de pediatria, Universidade do Estado do Amazonas.

³ Médica residente de Patologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas. - Manaus-AM-Brasil.

⁴ Médico Patologista, Hospital Universitário Getúlio Vargas.

⁵ Professor Doutor da Universidade Federal do Amazonas e patologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

⁶ Professora Doutora da Universidade do Estado do Amazonas e da Universidade Federal do Amazonas.

Resumo

No grupo pediátrico as histiocitoses são patologias raras com quadros diversos e severos em sua apresentação clínica. Descrever um caso clínico de Histiocitose de células de Langerhans na infância, mais especificadamente um quadro sindrômico de Doença de Letterer-Siwe. Relato de caso: Lactente, 7 meses, masculino, quadro de máculas eritematosas e pruriginosas, períodos febris, abaulamento em região retroauricular bilateralmente de consistência fibroelástica, otorréia fétida à esquerda, lesões ungueais, e ulcera em mucosa palpebral, hepatoesplenomegalia, icterícia cutânea e de escleras, aumento de tumoração retroauricular bilateralmente, evoluindo com pnemumonia de piora do quadro hepático culminando com óbito. TC torax cistos pulmonares esparsos bilaterais acompanhados de múltiplas linfonodomegalias coalescentes mediastinais. A TC de abdome hepatomegalia com múltiplas imagens nodulares. Colangioproressonância sugestiva de fibrose hepática congênita associado a alterações fibrocísticas, dilatação sacular. A avaliação imuno-histoquímica da biopsia cervical revelou positividade para anticorpos anti-CD68, CD1a e S100, e negatividade para CD30, concluindo diagnóstico de Histiocitose de células de Langerhans, Doença de Letterer-Siwe. Não foi observada células de Langerhans à biópsia hepática. O diagnóstico da HCL é um desafio para o médico pediatra que requer precisão e



rapidez para início da terapêutica, e deve ser lembrado como diagnóstico diferencial, apesar de sua incidência rara.

Palavras-chave: Histiocitose; Doença de Letterer-Siwe; Hepatoesplenomegalia; Glândula salivar. Pediatria.

Abstract

In the pediatric group histiocytoses are rare diseases with diverse and severe staff in its clinical presentation. To describe a case of Langerhans cell histiocytosis in childhood, more specifically syndromic Letterer-Siwe disease. Case report: Infant, 7 months, male, blotches frame erythematous and pruritic, febrile periods, bulging region BTE bilaterally fibroelastic consistency, fetid otorrhea left, nail lesions and ulcers in ophthalmic mucosa, hepatosplenomegaly, skin jaundice and sclera, tumor increase retroauricular bilaterally evoluindo with pnmeumonia worsening hepatic framework cuminando with death. CT chest bilateral sparse pulmonary cysts accompanied by multiple lymph node enlargement mediastinal coalescing. A CT scan of the abdomen hepatomegaly with multiple nodules. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography suggestive of congenital hepatic fibrosis associated with fibrocystic changes, saccular dilation. Immunohistochemical evaluation of cervical biopsy was positive for anti-CD68 antibodies, CD1a and S100, and negative for CD30, concluding diagnosis of Langerhans cell histiocytosis, Letterer-Siwe disease. There was no Langerhans cells to liver biopsy. The diagnosis of LCH is a challenge to the pediatrician that requires precision and speed to initiation of therapy, and should be remembered as a differential diagnosis, despite its rare incidence.

Keywords: Histiocytosis; Letterer-Siwe Disease; Hepatosplenomegaly; Salivary Gland; Pediatrics.

INTRODUÇÃO

As Histiocitoses na infância constituem um grupo diverso de distúrbios raros porém severos em sua apresentação clínica. São distúrbios agregados por terem em comum uma proliferação ou acúmulo proeminente de células do sistema monócito-macrófago de origem na medula óssea. Há diversidade na apresentação clínica, e o diagnóstico precoce é essencial para o início da conduta terapêutica específica das diferentes histiocitoses. Estas são classificadas sistematicamente através dos achados histopatológicos em: histiocitose de células Langerhans (HCL), histiocitose de células não Langerhans e Histiocitose maligna.



OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho é descrever um caso clínico de Histiocitose de células de Langerhans na infância, mais especificadamente um quadro sindrômico de Doença de Letterer-Siwe, mostrando a diversidade das manifestações clínicas, dificuldade e necessidade da celeridade do diagnóstico para início do tratamento adequado.

RELATO DE CASO

Lactente, 7 meses, sexo masculino, procedente do interior do estado do Amazonas iniciou quadro com máculas eritematosas e pruriginosas em região de flexão com remissão à digitopressão, associado a períodos febris recorrentes, aferidos de 38°C. Procurou atendimento no posto de saúde local apresentando melhora parcial com antitérmicos. Após cinco meses, evoluiu com abaulamento em região retroauricular bilateralmente de consistência fibroelástica, seguido de otorréia fétida à esquerda. Somado ao quadro, apresentava lesões ungueais sugestivas de onicomicoses em todos os quirodáctilos e pododáctilos com sangramentos constantes (Figura 1), além de lesão ulcerada em mucosa palpebral inferior e superior direita e esquerda, ambas com halo hiperemiado. Procurou novamente posto de saúde, onde foi encaminhado para a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) na cidade de Manaus para investigação. Realizou ultrassonografia cervical que concluiu tratar-se de linfonodomegalia de padrão reacional. Sem necessidade de internação, foi iniciado antibioticoterapia e liberado para tratamento ambulatorial.



Figura 1. Figura mostra lesões ungueais em quirodáctilos e pododáctilos do paciente.



Após 7 meses sem melhora do quadro, paciente evoluiu com desconforto respiratório, distensão abdominal, hepatoesplenomegalia, icterícia cutânea e de escleras, aumento de tumoração retroauricular bilateralmente, com mudança para consistência endurecida. Foi iniciado antibioticoterapia com melhora parcial das lesões retroauriculares. Paciente foi encaminhado para transplante hepático, evoluindo com pneumonia bacteriana complicando com acolita fecal, colúria, distensão abdominal e anasarca, o que culminou com óbito aos dois anos de idade, em unidade de terapia intensiva. Quanto aos exames realizados durante internação, a tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou cistos pulmonares esparsos bilaterais acompanhados de múltiplas linfonomegalias coalescentes mediastinais. A TC de abdome evidenciou hepatomegalia com múltiplas imagens nodulares. A Colangiressonância foi sugestiva de fibrose hepática congênita associado a alterações fibrocísticas, espessamento periportal difuso, ectasias dos ductos biliares, microcistos esparsos, dilatação sacular.



Tabela 1 – Resultado dos exames sorológicos do paciente.

Sorologia p/ Toxoplasmose	IgM 0,26 (Negativo < 0,8; Indet: 0,8-0,9; Positivo ≥ 1) IgG 12 (Negativo < 1; Indet: 1-2; Positivo ≥ 3)
Sorologia p/ Rubéola	IgM 0,29 (Negativo < 0,8; Indet: 0,8-1; Positivo ≥ 1,1) IgG 414 (Negativo < 10; Positivo ≥ 10)
Sorologia p/ Citomegalovírus	IgM 0,39 (Negativo < 0,7; Indet: 0,8-0,9; Positivo ≥ 1) IgG 33 (Negativo < 0,5; Indet: 0,5-0,9; Positivo ≥ 1)
HIV 1 e 2	Não Reagente
HBsAg	Não Reagente
Anti-HBs	1.000 (Negativo < 10; Positivo > 10)
Anti-HBc	IgG 1,3% (Negativo > 1%; Positivo ≤ 1) IgM 0,04% (Negativo < 1%; Positivo ≥ 1)
Anti-HCV	Não Reagente
Anti-HSV 1 e 2	IgG 10% (Negativo < 90%; Indet. 90-100%; Positivo >100) IgM Não Reagente
Teste Rápido HIV	Negativo
VDRL	Não Reagente
Alfa-fetoproteína	0,6 (≤ 5,8)
CA-125	24 (até 35)
CEA	1,9 (até 3,4)
β-HCG	0,5 (Negativo ≤ 4)
Cobre	130 (6m a 6anos: 90-190)

A biópsia da lesão cervical mostrou glândula salivar exibindo no estroma esboços de formações granulomatosas, constituídas por histiócitos e linfócitos, infiltrando e dissociando ácinos. A imuno-histoquímica revelou positividade para anticorpos anti-CD68, CD1a e S100, e negatividade para CD30.



Não foi observada células de Langerhans à biópsia hepática, que evidenciou apenas nódulos hepáticos de regeneração, compatível com cirrose hepática sem atividade.

O estudo histopatológico da lesão cervical e biópsia hepática associado aos exames imunohistoquímicos e quadro clínico, confirmam o diagnóstico síndrome de Doença de Letterer-Siwe.

Tabela 2 – Classificação das Histiocitoses na Infância.

CLASSE	DOENÇA	CARACTERÍSTICAS CELULARES DAS LESÕES	TRATAMENTO
I	Histiocitose de células de Langerhans	Células de Langerhans (CD1a positivo, CD207-positivo) com grânulos de Birbeck	Terapia local para lesões isoladas; quimioterapia para doença disseminada
II	Linfo-histiocitose eritrofagocítica familiar	Morfolologicamente normal. Macrófagos reativos com proeminente eritrofagocitose e células T CD8-positivo	Quimioterapia; transplante alogênico de medula óssea
III	Síndrome hemafagocítica associada à infecção	Histiocitose maligna Proliferação neoplásica de células com características de monócitos/macrófagos ou seus precursores.	Quimioterapia antineoplásica, incluindo intraciclina Leucemia monolítica aguda M5 por classificação FAB Quimioterapia antineoplásica

As histiocitoses de células de Langerhans (HCL) representam proliferação clonais dessas células dendríticas, um tipo especial de histiócito, apresentadoras de antígenos, que normalmente são encontradas na pele, embora também possam surgir em outros órgãos. A doença é rara, com uma incidência anual de aproximadamente 2-5/1.000.000/ano e um pico de incidência em 1-4 anos de idade³.

Antes chamadas de histiocitose X, as HCL se manifestam sob forma de três entidades clinicopatológicas: doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schiller-Christian e granuloma eosinofílico¹. Atualmente, acredita-se que essas



três formas clínicas representam expressões diferentes do mesmo distúrbio básico.

A histiocitose disseminada aguda de células de Langerhans (doença de Letterer-Siwe) ocorre mais frequentemente antes de 02 anos de idade, podendo também acometer adultos. As manifestações clínicas, consistem no aparecimento de lesões cutâneas que se assemelham a uma erupção seborréica secundária a infiltração de histiócitos de Langerhans nas partes anterior e posterior do tronco e no couro cabeludo. Nódulos ulcerados, sobretudo em áreas intertriginosas e periorificiais, também podem ocorrer^{1,6}.

A maioria dos pacientes apresentam hepatoesplenomegalia concomitante, linfadenopatia, lesões pulmonares e, posteriormente, em um estado mais avançado, lesões ósseas osteolíticas destrutivas. A infiltração extensiva da medula óssea frequentemente leva à pancitopenia e predisposição a infecções recorrentes como a otite média e a mastoidite. A doença possui evolução fatal se não tratada corretamente. Com quimioterapia intensiva, 50% dos pacientes possuem sobrevida de cinco anos¹.

Embora o envolvimento hepático seja muito menor do que na maioria dos outros órgãos, é bastante frequente em crianças mais jovens com histiocitose de células de Langerhans e está associado a uma alta taxa de mortalidade⁴. O envolvimento hepático apresenta-se com hepatomegalia, alterações de enzimas hepáticas ou icterícia, associado com o envolvimento de múltiplos órgãos. Geralmente, a hepatomegalia é devido à infiltração direta da HCL. Após as lesões iniciais hepáticas, o dano irreversível da coletasse poderá continuar mesmo sem a presença de células de Langerhans⁴ e requerem transplante do órgão para serem definitivamente tratadas. O envolvimento do fígado muda drasticamente o prognóstico e o manejo do paciente.

O envolvimento da glândula salivar pela HCL é extremamente rara e deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Seu diagnóstico pode ser um



desafio para um pediatra. Devido à sua raridade e apresentação variada, o tratamento da HCL com comprometimento glandular poderá requerer excisão local, sendo o tratamento de escolha para HCL isolado, e acompanhamento a longo prazo é necessário⁵.

DISCUSSÃO

As histiocitoses constituem um grupo de variáveis distúrbios proliferativos dos histiócitos e/ou macrófagos. Uma classificação sistemática das histiocitoses da infância se baseia nos achados histopatológicos vide Tabela 2^{1,2}. O diagnóstico preciso é essencial para se indicar um tratamento efetivo, dificultado pela distinção dos distúrbios clínicos no paciente pediátrico. Os critérios diagnósticos da HCL englobam um diagnóstico presuntivo, levando em conta o quadro clínico, exames laboratoriais e de imagens e um diagnóstico definitivo baseado no estudo da peça biopsiada e exames imunohistoquímico que será essencial para definir o progresso do tratamento².

CONCLUSÃO

O caso demonstra a diversidade dos achados clínicos e o caráter progressivo e agressor, característico neste grupo de doença. O comprometimento hepático evidenciou a gravidade do quadro clínico e a urgência de se iniciar o tratamento adequado. Sinais raros, como envolvimento de glândula salivar contribuíram para confirmar o diagnóstico juntamente com estudo histológico e imunohistoquímico. A agressividade da doença impediu que o paciente se beneficiasse do tratamento. O diagnóstico da HCL é um desafio para o médico pediatra que requer precisão e rapidez, e deve ser lembrado como diagnóstico diferencial, apesar de sua incidência rara.



REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. xii, 910 p. p.
2. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Edition 20 / ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 volumes (lxviii, 3473, 129 p)
3. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. Arch Dis Child. 2009;94(5):376-80.
4. Yi X, Han T, Zai H, Long X, Wang X, Li W. Liver involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. Int J Clin Exp Med. 2015;8(5):7098-106.
5. Yang S, Chen X, Zhang J, Fang Q. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the sublingual gland in an adult. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(10):13647-50.
6. Tripode Natalia;Correa, Sandro, M. Histiocitose de células de Langerhans em lactente - Relato de caso e revisão da literatura. v. 5, n. 2, p. 82–85, 2016.