Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 15/01/2017
Data de Aprovação: 28/06/2018

RELATOS DE CASO

Lactente com histiocitose de células de Langerhans em mastoide

Infant with Langerhans cell histiocytosis in mastoid

Liara Paranaíba Ribeiro[1], Juliana Mara Silva[1], Jussara Silva Lima[2]

Palavras-chave:
Histiocitose, Histiocitose de Células de Langerhans, Células de Langerhans, Histiocitose de Células de Langerhans, Sarcoma de Células de Langerhans.

Resumo

A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara que resulta de proliferação monoclonal das células de Langerhans, possui etiopatogenia desconhecida. O relato é referente a uma lactente de 7 meses com doença em osso mastoide, considerado um sítio especial. O diagnóstico foi suspeitado após tratamento para mastoidite sem resposta. O interesse em relatar o caso é resultante da miscelânea na apresentação da doença, de forma a atentar para o possível diagnóstico.

Keywords:
Bone Diseases, Histiocytosis, Histiocytosis, Langerhans-Cell.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease that results from monoclonal proliferation of Langerhans cells, has unknown etiopathogenesis. The report refers to a 7-month-old infant with disease in the mastoid bone, considered a special site. The diagnosis was suspected after unmasked mastoiditis treatment. The interest in reporting the case is the result of the miscellany in the presentation of the disease, in order to attend to the possible diagnosis.

[1] Médica-Residente de Pediatria. Residente de Pediatria.
[2] Doutora em Imunologia Pediátrica. Responsável pela Enfermaria de Pediatria e Professora Adjunta da Disciplina de Pediatria da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

Endereço para correspondência:
Liara Paranaiba Ribeiro.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Rua Frei Paulino, nº 30, Nossa Sra. da Abadia, Uberaba - MG. Brazil. CEP: 38.025-250 E-mail: liara100@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Descrita há cerca de 150 anos, a histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara. A doença é resultante da proliferação monoclonal das células de Langerhans, cuja etiopatogenia é desconhecida. Aventam-se hipóteses de ser uma doença neoplásica ou desordem inflamatória. É importante ressaltar que há suposições de que a doença seja engendrada por fatores predisponentes imunológicos, virais e genéticos, mas não há, de fato, nenhuma conclusão na literatura[1]. Sabe-se que acomete, principalmente, crianças[2]. Nota-se, também, que qualquer órgão ou sistema pode ser afetado, os mais frequentemente envolvidos são o esqueleto (80% dos casos), a pele (33%) e a pituitária (25%)[3]. As manifestações clínicas da HCL são vistas como existentes ao longo de um espectro de doenças que podem envolver um único local, múltiplos locais num único sistema ou múltiplos orgãos[3].

RELATO DO CASO

Lactente (M. S. B), 7 meses, sexo feminino, admitida no pronto-socorro infantil de Uberaba, encaminhada de outro serviço, com queixa de "inchaço atrás da orelha" iniciado há 1 mês. Teve início súbito com dor e hiperemia em região retroauricular e mastóidea direita. Fez uso de antibióticos sistêmicos (amoxicilina-clavulanato e azitromicina) e corticoide tópico com melhora parcial. Há 10 dias da admissão tinha sido internada em facultativo para tratamento de possível mastoidite com oxacilina e ceftriaxona e, como não houve resposta satisfatória, foi encaminhada ao nosso serviço. Na admissão, além da tumoração, mãe referia episódios atípicos de despertares noturnos com crises de choro, palidez oral, sudorese fria, fácies de dor e gemência. Nasceu via parto cesáreo, à termo. Vacinas atualizadas[4]. Reside em zona urbana, com saneamento básico. Mãe de 35 anos, $G_1P_{C1}A_0$, pai de 31 anos e irmã paterna de 9 anos, todos saudáveis. Avó e tio falecidos de câncer de mama e garganta, respectivamente.

À admissão, apresentava bom estado geral. Ausculta pulmonar e cardiovascular sem anormalidades. Abdome sem alterações ou visceromegalias. Cabeça e pescoço com tumoração na região retroauricular direita (mastóidea), drenando pequena quantidade de secreção amarelada. Peso adequado para idade (6,5 kg).

Levantou-se a hipótese de lesão neoplásica. Solicitados exames séricos com identificação de anemia microcítica hipocrômica e DHL elevado (hemoglobina 9,8, VCM 68,2, HCM 21,8, DHL 507) e de imagem. Foi realizada tomografia de crânio, complementada com ressonância nuclear magnética de crânio (Figura 1) e orelhas. Resultado: lesão expansiva predominantemente sólida, de limites definidos centrada na mastoide direita, estendendo-se para a porção petrosa do osso temporal, medindo 4,8×2,76×5,6 cm. Afilamento cortical da mastoide estabelecendo íntimo contato com o seio venoso sigmoide ipsilateral. Não há extensão para outros tecidos. Ultrassom de abdome dentro da normalidade. Foi, portanto, sugerida a hipótese de histiocitose de células de Langerhans e sarcoma.

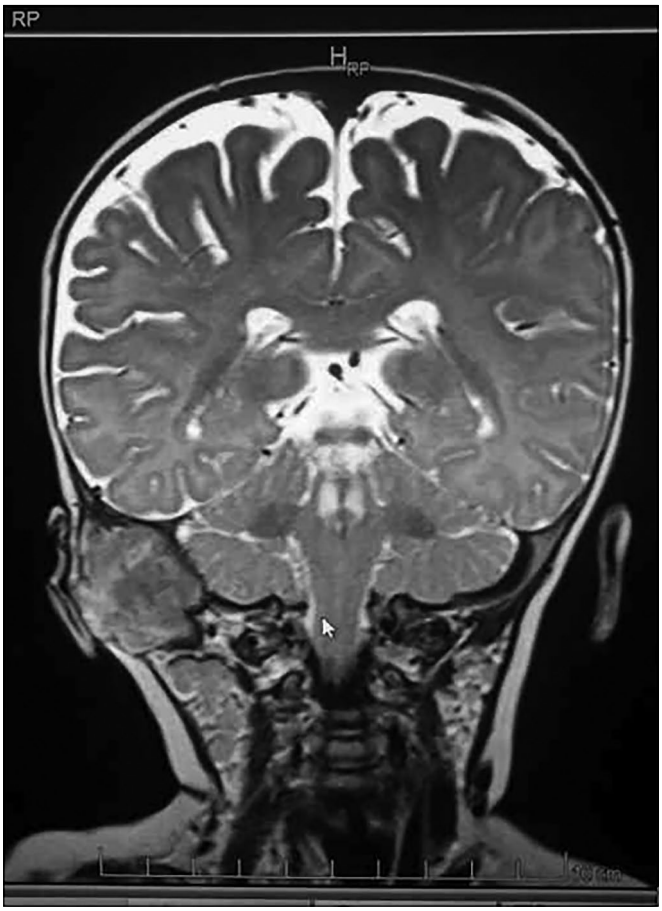


Figura 1. Imagem RNM com lesão predominantemente sólida, de realce heterogêneo e limites bem definidos, centrada na mastoide direita estendendo-se para a porção petrosa do osso temporal medindo aproximadamente 4,8×2,76×5,6 cm.

Indicada biópsia incisional da lesão. A imuno-histoquímica foi compatível com HCL, CD1a positivo e S100 positivo. Radiografias de crânio, bacia, coluna vertebral e ossos longos: normais. Recebeu alta para tratamento e solicitação de demais exames de estadiamento. Início de tratamento de quimioterapia 21 dias após a imuno-histoquímica, segundo protocolo LCH-III - Grupo 3: doença óssea multifocal e "sítios especiais"[5].

Paciente manteve segmento ambulatorial e realização de quimioterapia. Internada 2 meses após a biópsia, devido à fístula mastóidea. Permaneceu internada 31 dias para realização da câmara hiperbárica com diminuição da lesão e posterior regressão completa. Mantém-se em tratamento com quimioterapia de manutenção sem mais intercorrências. Além disso, faz tratamento de anemia ferropriva e sulfametoxazol-trimetoprima profilático.

DISCUSSÃO

A HCL ainda é uma doença desconhecida. Logo, não está clara a etiopatogenia ou a incidência nas diversas partes do mundo, e muitas dúvidas permeiam o tratamento quanto a intensidade e a duração[6].

A paciente teve uma evolução de cerca de um mês para suspeição diagnóstica e investigação com exames específicos. Fato confirmado pela literatura que refere tempo prolongado para diagnóstico com várias avaliações médicas[7]. Os critérios diagnósticos da HCL são divididos em presuntivo - com base nas manifestações clínicas, exames laboratoriais e de imagem - e definitivo, confirmado por biópsia e imuno-histoquímica[7]. A biópsia é confirmatória caso realize-se a imuno-histoquímica com a presença de CD1a positivo (proteína transmembrana das células de Langerhans) e ou CD207 (langerina) ou grânulos de Birbeck na microscopia eletrônica. No caso, foi observado além de CD1a também S100, uma proteína característica de células de Langerhans, porém, isoladamente não determina diagnóstico[3,8].

A idade ao diagnóstico da nossa paciente corrobora com estudo brasileiro, em que a faixa etária pediátrica é a mais acometida, com predominância de lactentes e uma mediana de 2,5 anos[8].

A apresentação clínica da doença é variável como resultado da acumulação de células dendríticas com características semelhantes às células de Langerhans epidérmicas em vários órgãos. Os locais mais frequentemente envolvidos são esqueleto, pele e pituitária. Outros órgãos envolvidos são o fígado, o baço, o sistema hematopoiético e os pulmões (15% cada), os linfonodos (5-10%) e o sistema nervoso central excluindo a hipófise (2-4%). O curso clínico pode variar de uma doença autolimitante até rapidamente progressiva com risco de morte[3]. As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico são as lesões osteolíticas, encontradas em 69,7% dos pacientes. O local mais frequentemente acometido é o crânio (78,3% dos casos)[8]. O caso discutido possuía tipo de lesão comum para doença, que é a injúria osteolítica, contudo, o acometimento de mastoide é considerado uma localização especial. São sítios especiais as lesões ortopédicas e vertebrais com extensão de tecido mole intraespinhal e localizadas em locais anatômicos funcionalmente críticos (olhos, ouvidos, boca, ossos temporal, mastóideo, esfenoidal, zigomático, dentre outros). Lesões assim localizadas podem causar risco imediato para o paciente devido ao potencial para a progressão da doença[5].

Nesse sentido, a classificação atual diferencia doença do sistema único (SS-LCH) e doença multissistêmica (MS-LCH). Tal distinção é baseada na extensão da doença ao diagnóstico. No SS-LCH, apenas um órgão ou sistema está envolvido, como osso (como um único osso ou mais de um osso), pele, linfonodo (não sendo secundário a outra lesão). No MS-LCH, dois ou mais órgãos ou sistemas estão envolvidos com ou sem envolvimento de órgãos de risco[5].

A adequada classificação e o estadiamento levam em conta avaliação clínica e a realização de exames complementares[5]. Recomenda-se realizar hemograma, transaminases hepáticas, osmolaridade urinária, radiografia de tórax, ossos longos, crânio, função renal, eletrólitos, ferritina, coagulograma, ultrassom (USG) de abdome[5,9,10]. Estes exames fizeram parte da avaliação da nossa paciente com alteração apenas de hemoglobina. A tomografia computadorizada fez parte do diagnóstico por acometer estrutura anatomicamente complexa[7]. Realizada ressonância magnética de crânio, conforme recomendação, para avaliar extensão de lesão para o sistema nervoso central[5]. Não foi realizado mielograma, pois a indicação é a presença de bicitopenia ou pancitopenia[5] ausente no caso. A doença isolada em um sítio especial pode justificar a terapia sistêmica que é tratada como doença multissistêmica, como foi empregada na paciente. Pacientes, com ou sem envolvimento de órgãos de risco, que respondem à terapia padrão inicial, têm uma excelente chance de sobrevivência em longo prazo. Foi demonstrado que a combinação de prednisona e vimblastina é um tratamento eficaz com toxicidade mínima; portanto, é a terapêutica inicial padrão para todos os doentes em que a terapêutica sistêmica está indicada[5,10].

O prognóstico para cura chega à 100% em paciente com sítio único. A resposta ao tratamento inicial mostrou-se um fator prognóstico preditivo de mortalidade. O grupo de pacientes que mostrou resposta completa ou continuada ao final das primeiras 7 semanas de tratamento apresentou probabilidade de sobrevida global de 94,4%, em contraste com os 30% observados no grupo dos não respondedores[8]. A resposta ao tratamento inicial foi adequada na paciente em questão, esperando assim bom prognóstico no seguimento.

CONCLUSÃO

O interesse em relatar este caso é resultado da importância em se pensar nesse diagnóstico, especialmente, quando existem lesões ósseas ou cutâneas[11].

Permanece o paradigma da etiopatogenia. Se a doença fosse inflamatória, então as células proliferantes na HCL estariam dividindo agressivamente em resposta a algum estímulo. Nesse caso, as células HCL seriam fundamentalmente normais e poder-se-ia antecipar o seu estado hiperproliferativo, podendo alterar o curso com remoção do estímulo inflamatório. Em contraste, se fosse neoplásica, então a proliferação irrestrita de CL patológicas seria a consequência de alterações nos genes que regulam a divisão celular. Nesse caso, o tratamento da LCH contemplaria o câncer, no qual drogas dirigidas contra os produtos desses genes alterados poderiam produzir uma resposta significativa, o que não ocorre em todos os casos[1].

Novidades de tratamento estão sendo buscadas. Foi identificado em alguns casos de HCL o gene *BRAF* localizado no cromossoma 7q34, estando associado a outras neoplasias como melanoma. Nesse sentido, existe um método novo

para detectar *BRAF* mutações V600. Isso modifica a terapia, de modo a identificar pacientes que necessitam de inibidores de *BRAF* V600 para preservar respostas mediadas por EGFR (o receptor do fator de crescimento epitelial), facilitando a escolha das terapias[12].

REFERÊNCIAS

1. Badalian GV, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez GC, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. Brit Jour of Haemat. 2011; 156:163-172. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2011.08915.x.
2. Quattrino AL, Silveira JCG, Diniz C, Briggs MC, Vilar E. Histiocitose de células de Langerhans: relato de caso e revisão da literatura. An Bras Dermatol. 2007; 82(4):337-341. Disponível em: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/30318015/v82n04a06.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A8Expires=15221175698Signature=QAEIqreI4bQAuKSNiBDxmN5yH5A%3D8response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DHistiocitose_de_celulas_de_Langerhans_re.pdf.
3. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Canc. 2013; 60(2):175-184. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24367.
4. Calendário Nacional de Vacinação 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 27 de Junho 2014. Disponível em: portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao. Acesso em: 9 de Janeiro 2017.
5. Histiocyte Society. Evalution and treatment guideline. Histiocyte society 2009; 1:1-21. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24367.
6. Oliveira BM, Luporini SM, Campos MK, Viana MB, Fonseca TCCF, Babeto LT. Histiocitose de células de Langerhans e síndromes hemofagocítica. In: Braga JAP, Tone LG, Loggeto SR (eds.). Hematologia Pediátrica. 1 ed. São Paulo: Atheneu. 2014; 417-447.
7. Tripode MAB, Santos NVI, Correa SP. Histiocitose de células de Langerhans em lactente - Relato de caso e revisão de literatura. Rev Res Pediat. 2015; 5(2):82-85.
8. Campos MK, Viana MB, Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. J Pediatr. 2007; 83(1):79-86. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000100014&script=sci_arttext.
9. Larralde M, Abad ME, Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año. Arch Argent Pediatr. 2008; 106(3):269-272. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000300015.
10. Satter EK, High WA. Langerhans Cell Histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. Pediatric Dermatology. 2008; 25(3):291-295. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x.
11. Dutra RA, Boscollo ACP, Silva LMS, Alexandre M, Morais SD. Histiocitose de Células de Langerhans: um diagnóstico diferencial dos tumores do mediastino anterior em crianças. Rev Bras de Canc. 2014; 60(4):331-336. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v04/pdf/07-relato-de-caso-histiocitose-de-celulas-de-langerhans-um-diagnostico-diferencial-dos-tumores-do-mediastino-anterior-em-criancas.pdf.
12. Tatsuno M, Shioda Y, Iwafuchi H, et al. BRAF V600 mutations in Langerhans cell histiocytosis with a simple and unique assay. Diagnostic Pathology. 2016; 11(39):1365-2141. Disponível em: https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-016-0489-z.