



Histiocitose de células Langerhans com acometimento de coluna vertebral em criança portadora de HIV: um relato de caso

Langerhans cell histiocytosis with spinal cord involvement in HIV-positive children: a case report

Tony Tannous Tahan¹, Tyane de Almeida Pinto¹, Renata Rolim Sakiyama¹, Nicole Biral Klas², Emannuely Juliani Souza Izidoro², Juliana Bucaneve², Bruno Araújo Jardim³, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni¹

Palavras-chave:

Histiocitose de Células de Langerhans, Infecções por HIV, Pediatria.

Resumo

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença principalmente pediátrica, cuja gravidade é altamente variável e apresentação clínica depende do sítio afetado. Excluindo lesões craniofaciais, a coluna vertebral é o sítio ósseo mais frequentemente envolvido. Criança de sexo masculino, 5 anos de idade, admitida em hospital terciário com história de três semanas de evolução de lombalgia, com irradiação da dor para membros inferiores, que dificultava a deambulação, com melhora parcial após uso de anti-inflamatórios. Negava traumas, febre ou outros sintomas durante o período. Ao exame físico, apresentava dor à palpação de região lombar, ausência de lesões de pele ou outras alterações. Diagnóstico prévio de HIV por transmissão vertical, em uso irregular de terapia antirretroviral (zidovudina, lamivudina, lopinavir e ritonavir), com contagem de células CD4+ de 314/mm³ (12%) e carga viral de 28.937 cópias (log 4,46). À admissão, apresentou hemograma normal e provas de atividade inflamatória elevadas. Tomografia computadorizada de coluna toracolombar evidenciou lesões destrutivas de corpos vertebrais de T4, T8 e L1. Paciente foi então submetido à biópsia vertebral, com exame anatomopatológico do tecido, recebendo o diagnóstico de HCL. Na amostra isolada de tecido ósseo, a cultura para bactérias e fungos e PCR para tuberculose resultaram negativos. A HCL é uma doença de difícil suspeita e diagnóstico, visto sua baixa incidência e sintomas inespecíficos, comuns a muitas patologias. Para o paciente descrito, a infecção pelo HIV com elevada carga viral e baixa concentração de linfócitos CD4+ tornou o diagnóstico ainda mais desafiador.

¹ Universidade Federal do Paraná, Serviço de Infectologia Pediátrica - Curitiba - PR - Brasil.

² Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba - PR - Brasil.

³ Universidade Federal do Paraná, Serviço de Infectologia - Curitiba - PR - Brasil.

Endereço para correspondência:

Tyane de Almeida Pinto.

Universidade Federal do Paraná. Rua XV de Novembro, nº 1299, Centro. Curitiba - PR. Brasil. CEP: 80060-000. E-mail: tyane_almeida@hotmail.com

Keywords:

Histiocytosis,
Langerhans-Cell,
HIV Infections,
Pediatrics.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (HCL) is a mainly pediatric disease whose severity is highly variable and clinical presentation depends on the site affected. Excluding craniofacial lesions, the spine is the most frequently involved bone site. A 5-year-old male, admitted to a tertiary hospital with a history of three weeks of low back pain, with irradiation of lower limb pain, which made walking difficult, with partial improvement after the use of anti-inflammatories. He denied traumas, fever or other symptoms during the period. On physical examination, he presented pain on palpation of the lumbar region, absence of skin lesions or other alterations. Previous HIV diagnosis by vertical transmission, in irregular use of antiretroviral therapy (zidovudine, lamivudine, lopinavir, and ritonavir), with CD4+ cell count of 314/mm³ (12%) and viral load of 28,937 copies (log 4.46). Upon admission, he had normal blood count and high inflammatory activity tests. Computed tomography of the thoracolumbar spine showed destructive lesions of vertebral bodies of T4, T8, and L1. Patient was then submitted to vertebral biopsy, with anatomopathological examination of the tissue, receiving the diagnosis of HCL. In the isolated sample of bone tissue, culture for bacteria and fungi and PCR for tuberculosis were negative. HCL is a disease of difficult suspicion and diagnosis, since its low incidence and nonspecific symptoms, common to many pathologies. For the described patient, HIV infection with high viral load and low concentration of CD4+ lymphocytes made the diagnosis even more challenging.

INTRODUÇÃO

À medida que o estado imunológico das pessoas infectadas pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) melhorou, as malignidades não definidoras da AIDS (síndrome de imunodeficiência adquirida) se tornaram proporcionalmente muito mais importantes como causa de morbidade e mortalidade nesta população¹. Crianças com HIV tem um risco aumentado de neoplasias^{2,3} e as razões associadas a essa relação são diversas. Lesões infiltrativas devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial de dor óssea e edema nessas crianças². Existe controvérsia se o HIV exerceria um efeito direto no risco de câncer ou se a relação é indireta¹.

Os primeiros casos pediátricos foram relatados em pacientes hemofílicos, em que o câncer foi a primeira manifestação de infecção pelo HIV. Embora a prevalência de câncer seja menor em crianças do que em adultos infectados^{2,3}, pacientes pediátricos têm um aumento de pelo menos 100 vezes no risco de desenvolver câncer quando comparados às crianças não infectadas. A incidência de tumores malignos em crianças com HIV é de 1 a 2,5% e as crianças com câncer infectadas pelo HIV têm menor sobrevida que as não infectadas^{2,3}. Ainda não há dados suficientes para determinar se a terapia precoce reduziria o risco de câncer¹, mas crianças com menos de 2 anos de terapia ou com imunossupressão grave estão em maior risco de desenvolver doenças proliferativas². Estimativas norte-americanas indicam incidência que varia de 9,4 por 1.000 a 20 por 1.000, antes do início de terapia antirretroviral (TARV)³.

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é caracterizada por uma proliferação anormal e policlonal de células dendríticas^{4,5} que tem as características fenotípicas das células de Langerhans, células derivadas da medula óssea de origem de monocítica que normalmente residem na pele e nos linfonodos e funcionam na apresentação de antígenos^{4,6}, mas que acabam ficando restritas em estágio inicial de maturação, tornando-se funcionalmente deficientes⁷. As células patogênicas podem se espalhar para quase todos os órgãos^{2,4} e são

frequentemente acompanhadas por infiltrados de linfócitos, eosinófilos, macrófagos e células gigantes multinucleadas⁵.

A HCL é uma doença principalmente pediátrica, porém pode afetar qualquer faixa etária⁴⁻⁶. Há predominância no sexo masculino (1,7:1)⁴. A incidência é de 4,1 a 5,4 por milhão por ano na população^{4,10}. Nas crianças a incidência anual é de 3 a 9 casos por milhão, sendo, portanto, uma doença rara⁶.

Nós relatamos um caso de histiocitose de células de Langerhans em paciente pediátrico com diagnóstico prévio de HIV.

RELATO DE CASO

Criança de sexo masculino, 5 anos de idade, foi admitida em hospital terciário com história de três semanas de evolução de lombalgia, com irradiação da dor para membros inferiores, o que dificultava a deambulação, com melhora parcial após o uso de anti-inflamatórios comuns. Negava traumas, febre ou outros sintomas durante o período. Ao exame físico, apresentava dor à palpação de região lombar, ausência de lesões de pele ou outras alterações. Tinha diagnóstico prévio de HIV por transmissão vertical, em uso irregular de terapia antirretroviral (zidovudina, lamivudina, lopinavir e ritonavir), com contagem de células CD4+ de 314/mm³ (12%) e carga viral de 28.937 cópias (log 4,46). À admissão, apresentou hemograma normal e provas de atividade inflamatória elevadas. Foi realizada radiografia de coluna, que demonstrou lesão inespecífica de vértebras T4 e T8, e tomografia computadorizada de coluna toracolombar que evidenciou lesões destrutivas de corpos vertebrais de T4, T8 e L1.

O paciente foi então submetido à biópsia vertebral de T8, com exame anatomopatológico do tecido, recebendo o diagnóstico de HCL. Na amostra isolada de tecido ósseo, as culturas para bactérias e fungos e PCR para tuberculose resultaram negativos. Foi então submetido a tratamento quimioterápico com vimblastina e teve seu esquema antirretroviral alterado para zidovudina, lamivudina, darunavir, ritonavir, raltegravir e enfuvirtida. Apresentou boa resposta aos

antirretrovirais com queda da carga viral para 52 cópias (log 1,71) em 4 semanas de uso, o que representou uma redução de 2,75 log. Evoluiu com bom controle da HCL, recebendo alta após infusão de vinblastina, em uso de corticoide oral, para seguimento ambulatorial. Cinco dias após alta hospitalar apresentou subitamente náuseas, vômitos, cianose de extremidades e foi levado a uma unidade de pronto-atendimento onde evoluiu com parada cardiorrespiratória e óbito.

COMENTÁRIOS

O caso relatado trata de um paciente pediátrico, 5 anos, sexo masculino, portador de HIV, diagnosticado com HCL unifocal em coluna vertebral lombar. Portanto, enquadra-se na faixa etária predominante para a doença não disseminada e também é do sexo mais acometido, embora a localização da lesão não seja a mais comum neste tipo de paciente^{4,5,9}.

A HCL é uma doença de difícil suspeita e diagnóstico, visto sua baixa incidência e sintomas inespecíficos, comuns a muitas patologias⁶. Para o paciente descrito, a infecção pelo HIV com elevada carga viral e baixa concentração de linfócitos T CD4+ tornou o diagnóstico ainda mais desafiador, visto que nesses pacientes a associação da patologia com HIV é rara² e há um aumento da incidência de diversas doenças, benignas ou malignas, que também precisam ser levadas em consideração, como tuberculose vertebral, espondilodiscite e linfomas.

As manifestações clínicas são amplamente variadas¹⁰ e estão relacionadas ao sítio de localização, porém as lesões ósseas são mais características⁸. As mais comuns são lesões unifocais ósseas em cabeça e pescoço⁴, e quando o comprometimento é esquelético a dor e o edema são os mais encontrados^{8,9}. Excluindo as lesões craniofaciais, a coluna vertebral é a região óssea mais acometida na população infantil, como no caso descrito, em que lesões líticas foram encontradas nos corpos vertebrais T4, T8 e L1, levando ao achatamento vertebral e clínica de dor lombar com irradiação para membros inferiores.

Exames de imagem desempenham um papel crucial no diagnóstico especialmente no caso de lesões ósseas⁵. Tipicamente, o envolvimento ósseo é representado por lesões líticas difusamente destrutivas com as margens dos tecidos moles bem definidas sem esclerose^{4,5}. Na tomografia convencional, mostra-se como lesão óssea destrutiva⁴. O comprometimento da coluna vertebral geralmente aparece como um achatamento do corpo vertebral (vértebra plana), mas o pedículo, a lâmina e o processo transversal podem estar envolvidos.

Os achados radiológicos podem ser bem definidos também com tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e *TC-99 Bone Scan*. O diagnóstico deve incluir hemograma completo, coagulograma, provas de função hepática e osmolaridade urinária⁴, e deve ser confirmado por biópsia para descartar outras lesões ósseas com aparência radiológica semelhante e estabelecer um diagnóstico definitivo^{5,8}.

Ao exame do tecido fixado em formalina através de microscopia óptica, observa-se uma infiltração reativa de granulócitos, eosinófilos e células de Langerhans imaturas. Estas células de Langerhans têm citoplasma vacuolado abundante, com núcleos ovais vesiculares^{4,5}.

O diagnóstico é confirmado pela detecção imunohistoquímica da proteína S-100 de antígenos de superfície, moléculas de adesão dos leucócitos (antígenos CD1) e antilangerina (CD207)^{5,10,11}. A aspiração de medula óssea, exames de imagem do fígado, baço e tórax, biópsia hepática e pulmonar, e estudos imunológicos são reservados para pacientes específicos a fim de descartar envolvimento multissistêmico⁴.

A evolução clínica é imprevisível, podendo ser rapidamente progressiva e fatal ou evoluir com resolução espontânea. A idade de apresentação, o envolvimento multissistêmico e a disfunção de órgãos vitais são os principais fatores prognósticos associados. O prognóstico é pior nas crianças com menos de dois anos de idade^{4,9}. Consequências neuropsiquiátricas são as mais debilitantes e as ortopédicas são as mais comuns¹⁰.

A variabilidade em termos de gravidade, etiologia e patogênese, associada à raridade da doença leva a uma falta de consenso na gestão e tratamento⁵. Existem várias modalidades de tratamento para a HCL óssea, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e corticoterapia. As terapias podem ser utilizadas sozinhas ou em combinação dependendo da extensão e gravidade da doença⁴. A quimioterapia é a preferida pela maioria dos autores quando há doença multifocal e diferentes protocolos já foram descritos. As recomendações atuais para o tratamento da LCH multissistêmica indicam o uso de prednisona e vinblastina como primeira linha, em um regime de tratamento semanal intenso durante 6 semanas seguido de terapia de manutenção por um total de 12 meses. Existem várias opções para a LCH multissistêmica refratária, incluindo citarabina e cladribina ou transplante de células tronco hematopoiéticas⁶.

O tratamento da HCL da coluna vertebral deve ser o mais conservador possível, sintomático e de suporte, exceto para lesões agressivas que comprometam a estabilidade ou se estendam às estruturas neurais⁸. Além da dificuldade diagnóstica que esta entidade traz, principalmente quando associada ao HIV, a necessidade de tratamento quimioterápico enquanto em uso de terapia antirretroviral implica em muita atenção e cuidado, tanto pela possibilidade de interação medicamentosa, quanto pelos efeitos sobre o sistema imune do paciente, alvo de ambas as terapias².

Por fim, a HCL é uma doença de manifestações heterogêneas, inespecíficas, de difícil diagnóstico e tratamento não padronizado. O aumento da sua incidência em pacientes infectados pelo vírus HIV não é descrito, porém, quando esta associação está presente, o diagnóstico e o tratamento tornam-se ainda mais desafiadores, devido aos inúmeros diagnósticos diferenciais e à dificuldade em se associar o tratamento para ambas as condições, sem que haja malefícios ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Van Griensven F, Van Wijngaarden JWL, Baral S, Grulich A. The global epidemic of HIV infection among men who have sex with men. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jul;4(4):300-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32832c3bb3>
2. Seth R, Selvam P, Jain R, Gosh R, Arun J. Langerhans cell histiocytosis in a pediatric HIV patient. *Virus Dis [Internet]*. 2015 Jul;26(3):200-2. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13337-015-0262-z>
3. Villarroel MC. Diagnostico precoz del cáncer infantil. *Rev Méd Clín Condes*. 2006 Abr;17(2):60-5.
4. Saliba I, Sidani K, El Fata F, Arcand P, Quintal MC, Abela A. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jun;72(6):775-86.
5. Bezdjian A, Alarfaj AA, Varma N, Daniel SJ. Isolated Langerhans cell histiocytosis bone lesion in pediatric patients: systematic review and treatment algorithm. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015 Nov;153(5):751-7.
6. Kamath S, Arkader A, Jubran RF. Outcomes of children younger than 24 months with langerhans cell histiocytosis and bone involvement: a re-port from a single institution. *J Pediatr Orthop*. 2014 Dez;34(8):825-30.
7. Azariah ED, Chandrasekaran D, Chinnaswami R, Balasubramaniam S, Jagdish E. "Histiocytosis X" - a rare case report. *J Clin Diagn Res*. 2016 Out;10(10):ZD19-ZD22. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21614.8691>
8. Ghanem I, Tolo VT, D'Ambra P, Malogallowkin MH. Langerhans cell histi-ocytosis of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2003;23(1):124-30.
9. Postini AM, Andreacchio A, Boffano M, Pagano M, Del Prever AB, Fagio-li F. Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a long-term retros-pective study. *J Pediatr Orthop B*. 2012 Set;21(5):457-62.
10. Chow TW, Leung WK, Cheng FWT, Kumta SM, Chu WCW, Lee V, et al. Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2017 Set;102(9):830-5.
11. Wang J, Wu X, Xi ZJ. Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a clinicopathologic study of 108 cases. *World J Pediatr*. 2010 Ago;6(3):255-9.