

HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Fátima Satomi Nishimori¹, Gabriel Monteiro de Castro Chaves², Camila Nemoto de Mendonça¹, Priscila Mara Chaves e Silva³, Calisqui Brandenburg Fernandes⁴, Leonardo Vieira Neto⁵, João Carlos Regazzi Avelleira⁶

¹Residente do terceiro ano de Dermatologia/Resident of the third year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

²Residente do primeiro ano de Dermatologia/Resident of the first year of Dermatology, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Rio de Janeiro, Brasil

³Residente do segundo ano de Dermatologia/Resident of the second year of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Residente do primeiro ano de Endocrinologia/Resident of the first year of Endocrinology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

⁵Professor do Departamento de Clínica Médica e Serviço de Endocrinologia – Faculdade de Medicina e Hospital Universitário Clementino Fraga filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil/Professor of the Department of Internal Medicine and Endocrine Unit – Medical School and Clementino Fraga Filho University Hospital – Federal University of Rio de Janeiro. Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital Federal da Lagoa/Endocrinologist of Endocrine Unit – Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

⁶Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia/Specialist in Dermatology; Chefe do Serviço de Dermatologia/Head of the Dermatology Department, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

Razão de publicação: Os autores apresentam o caso por sua raridade e fazem uma revisão da literatura.
Justification for publication: Rarity of the case and review of the literature.

RESUMO – Os autores descrevem o caso de um paciente masculino, jovem, apresentando lesões eritemato-desquamativas, maceradas, nas regiões axilares e inguinais bilateralmente, além de placas eritematosas exulceradas no sulco interglúteo. O exame histopatológico da lesão cutânea foi compatível com histiocitose de células de Langerhans, com imuno-histoquímica positiva para CD1a e S100, confirmando o diagnóstico. Na investigação de doença sistêmica, foi observada lesão nodular extra-axial na cisterna suprasselar. O paciente foi submetido à quimioterapia sistêmica, com resolução das lesões cutâneas. Atualmente, mantém acompanhamento multidisciplinar pela Dermatologia, Hematologia e Endocrinologia.

PALAVRAS-CHAVE – Histiocitose, células de Langerhans.

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

ABSTRACT – The authors report a case of a young male patient who presented with erythematous and desquamative lesions, with maceration, in the axillary and inguinal region, associated with erythematous ulcerated plaques in the perianal region. Histopathological examination was compatible with Langerhans cell histiocytosis, with immunohistochemical positivity for CD1a and S100, thus confirming the diagnosis. Systemic investigation revealed an extra-axial mass in supra-sellar region; he underwent chemotherapy, with a significant improvement of the cutaneous lesions. He keeps his follow-up by the Dermatology, Hematology and Endocrinology Units.

KEY-WORDS – Histiocytosis, Langerhans cell.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Outubro/October 2013; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2013

Correspondência:

Dr.^a Fátima Satomi Nishimori

Rua Faro, 19 apto 310, Jardim Botânico

Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 22461-020

Email: fsnishimori@gmail.com

INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara caracterizada pela proliferação e acúmulo de células dendríticas clonais que apresentam marcadores de superfície e características ultraestruturais similares às células de Langerhans da pele. É mais comum em crianças, com predileção pelo sexo masculino, e sua etiologia ainda é desconhecida.

A HCL pode afetar qualquer órgão do corpo, mas os mais afetados são ossos (80%), pele (33%) e hipófise (25%). Dessa forma, há uma grande variabilidade clínica e curso imprevisível: desde doença unifocal com lesões autolimitadas até doença envolvendo vários órgãos, produzindo sequelas permanentes ou com consequências fatais¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 18 anos, masculino, natural e procedente do Rio de Janeiro, chegou ao ambulatório apresentando há dois anos placas eritemato-descamativas mal delimitadas e com maceração nas regiões axilares e inguinais (Fig.s 1 e 2), associadas à eritema e descamação difusos no couro cabeludo. Queixava-se também de placas dolorosas, eritemato-descamativas, exulceradas, nos sulcos interglúteo, sulco infraglúteo esquerdo e região perianal (Fig. 3), que haviam surgido um ano antes das demais lesões. Relatava já ter realizado diversos tratamentos tópicos com antimicóticos para as lesões cutâneas,

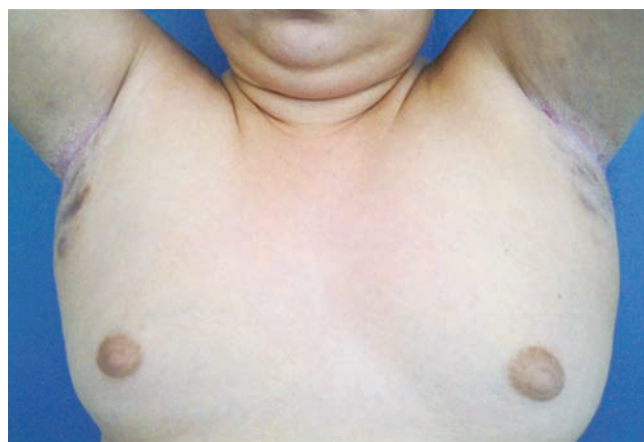


Fig 1 - Placas eritemato-descamativas, mal delimitadas e com maceração nas axilas.

sem melhora. Não havia queixas de sintomas sistêmicos (como febre, perda de peso, diarreia, poliúria, polidipsia). Negava etilismo e tabagismo. Ao exame clínico, apresentava-se em bom estado geral, afebril, eupneico, normotenso. Sem linfonodomegalias. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, ausência de visceromegalias. Peso 103 kg, altura de 1m65cm e índice de massa corporal de 37,83kg/m². Apresentava também ausência de pêlos pubianos, os testículos eram pré-puberais e o pênis de tamanho reduzido. Realizada biópsia de lesão cutânea da axila esquerda, o exame histopatológico foi compatível com histiocitose de células de Langerhans (Fig. 4), com imuno-histoquímica evidenciando positividade para CD1a e S100 (Fig. 5). O paciente foi então

Caso Clínico



Fig 2 - Placas eritemato-descamativas com maceração nas regiões inguinais.



Fig 3 - Placas eritemato-descamativas, exulceradas, no sulco interglúteo, sulco infraglúteo esquerdo e região perianal.

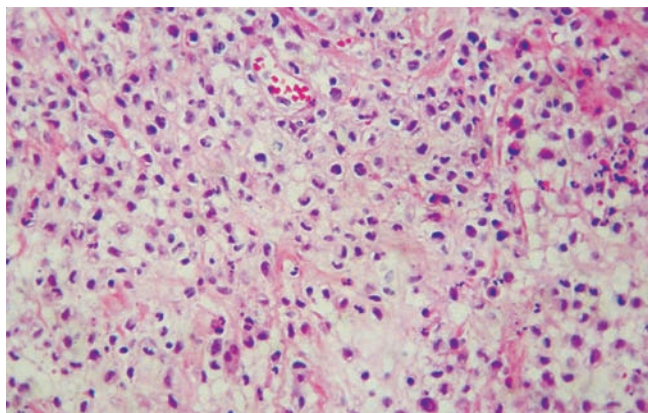


Fig 4 - Biópsia de pele evidenciou, na derme, infiltrado inflamatório rico em histiócitos (células poligonais com bordas citoplasmáticas bem definidas e núcleo riniforme).

encaminhado para os ambulatórios de Hematologia e Endocrinologia, e a investigação para acometimento sistêmico mostrou hemograma completo normal, glicose 113mg/dL, colesterol total 236mg/dL, triglicédeos 242mg/dL, colesterol-HDL 36mg/dL, colesterol-LDL calculado 152mg/dL, alanina aminotransferase (ALT) 155 U/L [valor de referência (VR): 30-65], aspartato aminotransferase (AST) 87 U/L (VR: 15-37), fosfatase alcalina 92U/L (VR: 60-269); gamaglutamil transferase 277U/L (VR: 8-61), sódio sérico 137mEq/L (VR: 135-145) e densidade urinária de 1,010. Na avaliação neuroendocrinológica, não apresentou alteração do setor tireotrófico com TSH 3,08mcUI/mL (VR: 0,3-5,0) e T4 livre 1,0ng/dL (VR: 0,8-1,9); no setor gonadotrófico, houve diminuição da testosterona total (<2 pg/mL (VR: 280-800) com LH de 2,4mUI/mL (VR: 1,7-8,7) e FSH de 9mUI/mL (VR: 1,5-12,4), caracterizando um hipogonadismo hipogonadotrófico. Apresentou ainda uma discreta diminuição do nível sérico de IGF-I 146ng/mL (VR: 147-527). Os níveis de prolactina eram normais. Não foi possível avaliar o setor corticotrófico porque o paciente encontrava-se em uso de prednisona 20 mg/dia. Ausência de lesões ósseas à radiografia do esqueleto e radiografia de tórax normal. Tomografia computadorizada de crânio demonstrou lesão nodular extra-axial na cisterna supraselar. Ultrassonografia de abdome revelando fígado de volume aumentado, com infiltração gordurosa importante. O paciente foi então submetido a esquema de quimioterapia para doença multissistêmica com vimblastina e prednisona, com melhora importante das lesões cutâneas já após o primeiro ciclo. Atualmente mantém acompanhamento multidisciplinar na Dermatologia, Hematologia e Endocrinologia.

Caso Clínico

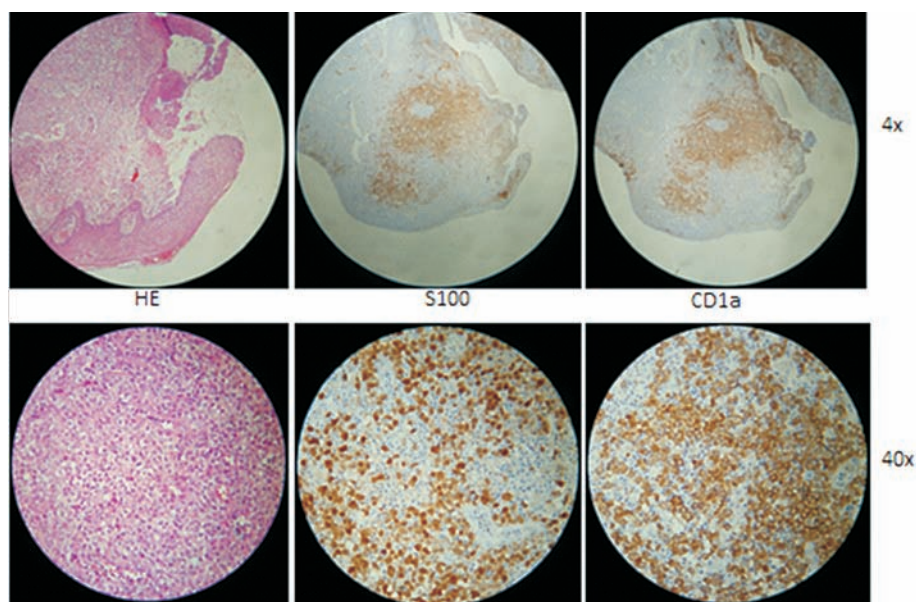


Fig 5 - Imuno-histoquímica evidenciando positividade para CD1a e S100.

DISCUSSÃO

No passado, sob a denominação de Histiocitoses X, eram conhecidas quatro diferentes apresentações clínicas: doença de Hand-Schüller-Christian, doença de Letterer-Siwe, granuloma eosinofílico, e reticulo-histiocitose congênita de regressão espontânea (doença de Hashimoto-Prizker). Todas essas desordens envolviam uma célula semelhante aos histiócitos, derivada das células de Langerhans, sendo então a doença denominada histiocitose de células de Langerhans^{2,3}.

A patogênese da HCL ainda não está elucidada. Como algumas vezes apresenta um comportamento benigno associado a um infiltrado de células inflamatórias, alguns autores propõem que essa doença seja uma desordem inflamatória reativa, sugerindo patogênese infecciosa, ambiental ou autoimune. No entanto, a demonstração de mutações recorrentes no gene *BRAF* em pacientes com HCL, associada à clonalidade das células da HCL, suporta a ideia de que se trate de uma doença neoplásica³.

Atualmente, a HCL é classificada em doença de um único órgão (que pode ser unifocal ou multifocal) e doença multissistêmica. A forma multissistêmica acomete diversos órgãos e é subdividida em 2 categorias. Paciente sem lesão nos órgãos de risco (medula óssea, pulmões, fígado e baço) são classificados como de baixo risco. No grupo de alto risco, estão os pacientes que apresentam comprometimento de um ou mais órgãos de risco⁴. As formas focais e multifocais de um único órgão são

as mais comuns e acometem principalmente adultos e crianças de maior idade. Geralmente são crônicas e de melhor prognóstico, podendo haver remissão espontânea nas formas unifocais. Já a doença disseminada é mais agressiva, de pior prognóstico e acomete quase sempre crianças menores de três anos de idade. Manifesta-se com lesões cutâneas em 80% dos casos e com sinais e sintomas constitucionais como febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento da medula óssea, disfunção hepática e pulmonar⁵.

As lesões cutâneas são mais frequentes na forma disseminada. Apresentam-se como pápulas eritematosas, vesicopústulas, lesões dermatite seborreica-like, e petéquias isoladas ou generalizadas, acometendo principalmente couro cabeludo e tronco. Lesões ulcerativas (sobretudo em áreas genitais e/ou perianais), erosões nas mucosas do palato e língua, e edema gengival também podem ocorrer^{5,6}. Nosso paciente apresentava descamação no couro cabeludo que lembrava dermatite seborreica, lesões que lembravam intertrigo na região axilar e inguinocrural e exulcerações/ulcerações na região perianal.

O acúmulo de células da HCL nos ossos produz lesões líticas, sendo o envolvimento mais comumente unifocal e com frequência associado à dor local, com ou sem redução da mobilidade. Nas crianças, a localização mais frequente é o crânio (40%), seguido pelo fêmur, costelas, corpos vertebrais e úmero; nos adultos, a localização mais frequente é a mandíbula (30%) e depois o

crânio. Fraturas patológicas ou compressão da medula devido ao envolvimento vertebral são raramente observadas. Em relação ao sistema nervoso central, ocorre infiltração de células de Langerhans com maior predileção pelo hipotálamo e/ou haste hipofisária, sendo o diabetes insípido a manifestação mais comum, em aproximadamente 50% dos casos, com possibilidade de deficiência de GH e de puberdade atrasada^{6,7}. Nosso paciente apresentava retardo do desenvolvimento sexual, que pode fazer parte da síndrome endocrinológica do hipopituitarismo, e apresentou uma massa na região supraselar muito sugestiva de acometimento pelas células de Langerhans. O hipopituitarismo e disfunção hipotalâmica na HCL são conhecidos fatores de risco para doença gordurosa não alcoólica do fígado, pois causam alterações metabólicas como obesidade central, hiperlipidemia, e resistência insulínica, resultando na infiltração gordurosa do fígado⁸. Isso pode explicar, pelo menos em parte, a esteatose hepática e as alterações metabólicas apresentadas pelo nosso paciente.

O diagnóstico da HCL é feito pelas manifestações clínicas associadas à comprovação histopatológica e imuno-histoquímica. Uma biópsia deve ser feita do órgão envolvido que seja mais acessível, normalmente a pele, se houver acometimento¹. A principal característica do diagnóstico é a identificação morfológica típica das células HCL, mas a positividade das células lesionais para CD1a e/ou langerina (CD207) é necessária para o diagnóstico definitivo. A microscopia eletrônica demonstrando grânulos de Birbeck (estruturas citoplasmáticas em forma de bastão com uma vesícula na sua extremidade, levando ao aspecto de raquete de tênis), antigo padrão-ouro para o diagnóstico, não é mais necessária, uma vez que a expressão da langerina confirma a presença desses grânulos⁴. A langerina é a principal proteína que produz os grânulos de Birbeck, embora CD1a pareça mais específico para HCL, já que as células de Langerhans normais nos linfonodos e no fígado podem corar para CD207, mas não para CD1a. As células da HCL também são positivas para a proteína S100, mas como outros tipos de macrófagos e histiócitos também podem corar com esse marcador, sua positividade não é suficiente para o diagnóstico⁶.

O tratamento varia de acordo com a forma e a extensão da doença. O último protocolo da *Histiocyte Society* preconiza como primeira linha de tratamento a associação de prednisona e vimbastina para todas as formas da doença, exceto quando acomete apenas um órgão. Nosso paciente está em tratamento sistêmico com as drogas acima citadas, e há plano de reposição hormonal para as alterações endocrinológicas. Ele apresentou

melhora importante das lesões cutâneas já após o primeiro ciclo de quimioterapia; aguarda realização de nova ressonância nuclear magnética do crânio para reavaliação da lesão supraselar. Não há *guidelines* estabelecidos para o tratamento no caso de acometimento exclusivamente cutâneo⁹. É descrito o uso de mostarda nitrogenada em solução a 20% com bons resultados. Há relatos sobre uso da puvaterapia, isotretinoína e da talidomida⁵.

REFERÊNCIAS

1. Donadieu J, Chalard F, Jezierski E. Medical management of Langerhans cell Histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(9):1309-22.
2. Degar BA, Rollins BJ. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis Model Mech*. 2009(2): 436-9.
3. Badalian-Very G, Fleming M, Vergilio JA, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2013; 8:1-20.
4. Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri K, Rodriguez-Galindo C, Simonitsch-Klupp I, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Histiocyte Society Evaluation and treatment guidelines. Boston: International Histiocyte Society; 2009.
5. Quattrino AL, Briggs MC, Silveira JC, Vilar E, Diniz C. Histiocitose de células de Langerhans: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(4):337-41.
6. Decoster L, De Braekeleer K, Bourgain C, Schallier D. Langerhans Cell Histiocytosis: two case reports in adults and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2010: 65-75.
7. Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS, Gutiérrez S, Guitelman MA. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Pituitary*. 2010; 13(4):298-303.
8. Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, et al. Rapidly Progressing Fatal Adult Multi-Organ Langerhans Cell Histiocytosis Complicated with Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012; 52(2):121-6.
9. Park L, Schiltz C, Korman N. Langerhans Cell Histiocytosis. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16(1):45-9.
10. Imashuku S, Kudo N, Kaneda S, Kuroda H, Shiwa T, Hiraiwa T, et al. Treatment of patients with hypothalamic-pituitary lesions as adult-onset Langerhans cell Histiocytosis. *Int J Hematol*. 2011; 94(6):556-60.