

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

EMANOELLA VIEIRA MARTINS

RENATA DE OLIVEIRA MELLO

**HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: uma análise
comparativa entre dois relatos de casos associado a uma revisão da
literatura não sistemática**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

EMANOELLA VIEIRA MARTINS

RENATA DE OLIVEIRA MELLO

**HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: uma análise
comparativa entre dois relatos de casos associado a uma revisão da
literatura não sistemática**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de
Medicina.

**Orientadores: Professor André Pessoa e Professor Bruno
Eduardo Moraes Nunes**

Duque de Caxias

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE

UNIGRANRIO/AFYA – BIBLIOTECA EUCLIDES DA CUNHA

M386h Martins, Emanoella Vieira.

Histiocitose de células de Langerhans : uma análise comparativa entre dois relatos de casos associado a uma revisão da literatura não sistemática / Emanoella Vieira Martins, Renata de Oliveira Mello. – Duque de Caxias, 2021.

40 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2021.

“Orientador: Professor André Pessoa”.

“Orientador: Professor Bruno Eduardo Nunes”.

Referências: f. 40.

1. Medicina. 2. Histiocitose. 3. Células - Doenças. I. Mello, Renata de Oliveira. II. Pessoa, André Luiz de Campos. III. Nunes, Bruno Eduardo Moraes. IV. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. V. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

EMANOELLA VIEIRA MARTINS

RENATA DE OLIVEIRA MELLO

**HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: uma análise
comparativa entre dois relatos de casos associado a uma revisão da
literatura não sistemática**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer ao Universo por ter tido a oportunidade de ter chegado até aqui, trilhando essa caminhada árdua, porém linda que é a Medicina. Depois aos meus pais, Rose Mary e Ricardo, por todo o suporte e fazer o possível e o impossível para eu chegar aonde estou hoje, não tenho palavras para vocês. Também agradecer aos meus avós Amaury (in memoriam) que onde estiver sei que está orgulhoso e muito feliz por mim e Maria Luisa, vocês são os verdadeiros responsáveis por eu ter chegado até aqui. Agradecer ao meu irmão, Ricardo, que mesmo de longe me incentiva e torce muito por mim. Aos meus amigos, principalmente Aylla e Emanoella por dividir e tornar essa jornada bem mais leve, foi bem mais fácil com vocês. Aos professores pelo ensinamento proporcionado durante todos esses anos, em especial ao Bruno Eduardo, que além de meu orientador, me ensinou muito sobre empatia, respeito e a verdadeira missão da medicina. Também queria agradecer ao Professor André Pessoa por aceitar dividir essa orientação do TCC e por ser um exemplo de profissional e pessoa. Não menos importante, também queria agradecer aos pacientes que passaram por mim durante essa jornada, com certeza minha maior inspiração são vocês!

Renata Mello

Primeiro gostaria de agradecer à minha mãe, Silvania, minha maior incentivadora e a grande responsável por transformar o sonho da graduação em medicina uma realidade. Também quero agradecer à minha avó Severina que teve importante participação durante toda trajetória, sempre ao meu lado incentivando minhas escolhas. Agradeço ao meu namorado, Gustavo, por todo apoio e paciência. Depois agradeço aos meus amigos da graduação, em especial à Renata e Aylla, sem vocês não teria chegado até aqui, obrigada por toda parceria e pelos conselhos. Gostaria de agradecer também, ao meu professor e orientador, André pessoa, profissional admirável e excelente professor, obrigada pelos ensinamentos que vão além da medicina e por todo auxílio durante a execução desse trabalho. Por fim, agradeço ao professor Bruno Eduardo que aceitou orientar em conjunto esse TCC, você é peça fundamental na minha formação, obrigada por toda disponibilidade em ensinar, por me motivar e me inspirar a ser não só uma boa profissional, mas, também um ser humano melhor.

Obrigada! Sem vocês nada disso seria possível!

Emanoella Vieira

EPÍGRAFE

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.”

Abraham Lincoln

“Os momentos mais fortes de nossas vidas acontecem quando amarramos as pequenas luzinhas criadas pela coragem, pela compaixão e pelo vínculo, e as vemos brilhar na escuridão de nossas batalhas.”

Brené Brown

“Os sonhos não determinam o lugar que você vai estar, mas produzem a força necessária para o tirar do lugar em que está.”

Augusto Cury

RESUMO

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara caracterizada pela proliferação clonal e infiltração de células dendríticas nos tecidos do corpo. Possui uma apresentação clínica variável e pode mimetizar várias outras doenças dependendo do sistema orgânico envolvido. **Objetivos:** Realizar uma revisão não sistemática da literatura sobre a histiocitose de células de Langerhans, correlacionando com os casos relatados. **Métodos:** Foram selecionados, inicialmente, 31 artigos científicos nos idiomas espanhol e inglês da plataforma de base de dados do Pubmed, Scielo e BVS entre o período de 2013 a 2021. Sendo escolhidos, ao final, 10 artigos que englobam as atualizações mais recentes para construção da revisão bibliográfica. **Resultados:** Foi demonstrado a variedade de manifestações clínicas, exemplificadas pela comparação de dois casos clínicos, tendo o acometimento ósseo em criança maior de 2 anos como principal manifestação da doença e com curso mais comumente benigno. Comparado com uma apresentação multissistêmica em um recém-nascido que iniciou com acometimento cutâneo e obteve mau prognóstico. Além disso, se tornou claro o atraso no desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapêuticos. **Conclusões:** A histiocitose de células de Langerhans é uma doença pouco discutida na prática clínica, que tem a capacidade de acometer qualquer órgão do corpo humano. O osso é o órgão mais comumente envolvido e pode ser o primeiro ou o único acometimento da doença. Devido à raridade dessas lesões, a falta de familiaridade pode levar a diagnósticos incorretos ou atrasos no diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: histiocitose, manifestações clínicas, doença rara.

ABSTRACT

Background: Langerhans cell histiocytosis is a rare disease characterized by clonal proliferation and infiltration of dendritic cells in body tissues. It has a variable clinical presentation and can mimic several other diseases depending on the organ system involved.

Objective: To perform a non-systematic review of the literature on Langerhans cell histiocytosis, correlating with the reported cases.

Method: Thirty-one scientific articles were, initially, selected in Spanish and English from the database platform of Pubmed, Scielo and VHL between the period 2013 to 2021. In the end, 10 articles were chosen that encompass the most recent updates for the construction of the literature review.

Results: The variety of clinical manifestations was demonstrated, exemplified by the comparison of two clinical cases, with bone involvement in children older than 2 years as the main manifestation of the disease, with a more commonly benign course. Compared with a multisystem presentation in a newborn that started with cutaneous involvement and had a bad prognosis. Furthermore, the delay in the development of new diagnostic and therapeutic methods became clear.

Conclusion: Langerhans cell histiocytosis is a disease not very widespread in clinical practice. This pathology has the ability to affect any organ of the human body. Bone is the most commonly involved organ and can be the first or only involvement of the disease. Due to the rarity of these lesions, they can lead to misdiagnosis or delays in diagnosis and treatment.

Keywords: histiocytosis, clinical manifestations, rare disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mutações da via MAPK em distúrbios histiocíticos	17
Figura 2. Patogênese da HCL	17
Figura 3. Interação celular na histiocitose de células de Langerhans	18
Figura 4 Características histológicas da histiocitose de células de Langerhans	19
Figura 5. Radiografia pélvica	22
Figura 6. Lesão cutânea HCL	23
Figura 7: Áreas intertriginosas acometidas na HCL	23
Figura 8: Lesões apresentadas logo ao nascimento.....	31
Figura 9: Lesões do recém-nascido na UTI neonatal.....	32
Figura 10: Radiografia em perfil do cotovelo esquerdo.....	33
Figura 11: Ressonância magnética do cotovelo.....	34
Figura 12: Exame radiológico em perfil do cotovelo no período pós-operatório.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AP - Anteroposterior
- BCL-XL - Linfoma extra grande de células B
- BVS - Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
- CL - Células de Langerhans
- CCL5 - Ligante de quimiocina CC tipo 5
- CCL20 - Ligante de quimiocina CC tipo 20
- CLH - Células de Langerhans da Histiocitose
- CMV - Citomegalovírus
- CCR - Receptor de quimiocina CC tipo 1
- CCR6 - Receptor de quimiocina CC tipo 6
- CCR7 - Receptor de quimiocina CC tipo 7
- CTI - Centro de terapia intensiva
- CXCL9 - Ligante 19 de quimiocina CXC Motif
- CXCL11 - Ligante 11 de quimiocina CXC Motif
- CXCL12 - Ligante 12 de quimiocina CXC Motif
- CXCR3 - Receptor de quimiocina tipo 3
- CXCR4 - Receptor de quimiocina tipo 4
- ERK - Quinase regulada por sinal extracelular
- GM-CSF - Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos
- HCL - Histiocitose de células de Langerhans
- HIV - Vírus da imunodeficiência humana
- IFN γ - Interferon-gama
- IGG - Imunoglobulina G
- IL - Interleucina
- IL -1 α - Interleucina1 alfa
- IL-2R alfa - Receptor de interleucina 2 alfa
- IL-12p40 - Interleucina 12p40
- IL-18 - Interleucina 18

- M² - Metro quadrado
- MAPK - Proteínas quinases ativadas por mitogênio
- MAP2K1 - Proteína quinase 1 ativada por mitogênio de especificidade dupla
- Mg - Miligrama
- MHC - Complexo de histocompatibilidade intracelular
- MS - Multissistêmica
- PCR - Proteína C reativa
- PET-TC - Tomografia por emissão de pósitrons
- RM - Ressonância magnética
- SCIELO - Scientific Electronic Library
- SDF-1 - Fator 1 derivado de células estromais
- SNC- Sistema nervoso central
- SU - Sistema único
- TACAlfa - Químioatraente de células T induzível por interferon
- TC - Tomografia computadorizada
- TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
- TORCH - Toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus e herpes simples
- UTI - Unidade de Terapia Intensiva
- VHS - Velocidade de hemossedimentação
- VPP - Ventilação de pressão positiva

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1. História.....	14
2.2. Epidemiologia.....	15
2.3. Etiologia.....	15
2.4. Fisiopatologia	16
2.5. Histopatologia	19
2.6. Manifestação clínica.....	20
2.7. Diagnóstico.....	24
2.8. Diagnóstico diferencial.....	25
2.9. Tratamento.....	26
2.10. Prognóstico.....	28
3 – OBJETIVOS	29
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	30
5 – RELATO DE CASOS.....	31
5.1. Caso 1.....	31
5.2. Caso 2.....	32
6 – DISCUSSÃO	35
7 – CONCLUSÃO.....	38
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1- INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara histiocítica caracterizada pela proliferação clonal e infiltração de células dendríticas, em especial as células de Langerhans, nos tecidos do corpo.¹ Esse é o distúrbio mais comum do sistema fagocítico mononuclear.¹ É possível diferenciar as células de Langerhans de outras células dendríticas pelas suas características morfológicas, imunohistoquímicas e estruturais, que incluem a presença de grânulos de Birbeck e a expressão superficial de S100, CD1a e CD207 (Langerina).¹ Esse distúrbio pode ocorrer em qualquer idade, porém, é mais frequente na infância, destacando as crianças até 6 anos de idade que compreendem o grupo com pior prognóstico. Possui incidência anual de 4,6 casos por 1 milhão de crianças menores de 15 anos, com uma proporção em relação ao sexo masculino e feminino de 1,2:1. Já em adultos a incidência é de 1 a 2 casos por 1 milhão.²

A HCL é uma doença rara, pouco difundida na prática médica. Tal patologia possui uma apresentação variável e pode mimetizar uma ampla variedade de outras doenças dependendo do sistema orgânico envolvido. Logo é de extrema importância reconhecer e acrescentar a HCL no diagnóstico diferencial a fim de obter um diagnóstico precoce melhorando consequentemente as chances de melhores tratamentos.³ Além disso, a HCL tem um curso heterogêneo e imprevisível, variando da indolência e regressão espontânea à rápida progressão da doença multissistêmica disseminada.⁴ Foi observado isso comparando os dois relatos de casos estudados, em que uma mesma doença pode ser letal ou até mesmo ser resolvida espontaneamente.³ Tal situação foi um dos principais motivos que nos motivou a realização do trabalho, a fim de entender melhor o espectro tão amplo da HCL.

Outro ponto seria o emblema da real etiologia e patogênese, que por muitos anos eram desconhecidas, sendo que, algumas literaturas atuais ainda defendem que a etiologia continua não elucidada. Entretanto a patogênese da doença sofreu avanços nos últimos anos, que merecem serem descritas. Visto isso, é de extrema relevância discriminar melhor a fisiopatologia a fim de melhorar a estratificação e evitar o tratamento errôneo.

Nesse contexto, sabe-se que a HCL é uma doença com etiologia relativamente nova e subdiagnosticada devido sua apresentação clínica heterogênea que torna o diagnóstico desafiador. Além disso, devido à demora em se definir uma etiologia os avanços na terapêutica ficaram estagnados por anos e atualmente estão em estudo novas terapias que possam atuar de maneira efetiva e com menos efeitos colaterais. Dessa forma, serão apresentados dois relatos de casos associados a uma revisão bibliográfica não sistemática visando elucidar melhor a etiologia, apresentações clínicas, diagnóstico e terapêutica, destacando as atualizações dessa patologia. Contribuindo assim, como fonte de informação para comunidade médica e acadêmica.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HISTÓRIA

As primeiras descrições do que agora reconhecemos como histiocitose de células de Langerhans (HCL) apareceram no início de 1900. Essa patologia foi originalmente descrita como três entidades diferentes: granuloma eosinofílico, doença de Hand-Schüller-Christian e doença de Letterer-Siwe. A doença de Hand-Schüller-Christian foi descrita como lesões ósseas eosinofílicas granulomatosas líticas, que se manifestava como diabetes insípido e exoftalmia em crianças pequenas. A doença de Letterer-Siwe foi descrita em bebês como doença sistêmica agressiva e geralmente fatal, incluindo pele, fígado, baço e infiltração da medula óssea por células retículo endoteliais. No entanto, Farber e Lichtenstein observaram que as amostras de biópsia de casos de doença fatal de Letterer-Siwe e amostras de casos de granuloma eosinofílico clinicamente leve eram indistinguíveis, e os dois patologistas levantaram a hipótese de que essas condições representam manifestações de um distúrbio comum. Lichtenstein então propôs um diagnóstico comum, histiocitose X. Duas décadas depois, com o advento da microscopia eletrônica foi identificada uma organela intracelular única, o grânulo de Birbeck, nas lesões de histiocitose X. Nesse ponto, pensava-se que os grânulos de Birbeck eram exclusivos das células epidérmicas de Langerhans, células restritas à pele do sistema fagocitário mononuclear. Por tal motivo a histiocitose X foi renomeada para histiocitose de células de Langerhans, refletindo o conceito de que as células representavam células de Langerhans epidérmicas disfuncionais.²

Hoje se sabe que a HCL é uma doença rara do sistema monócito-macrófago caracterizada pela proliferação descontrolada de uma linha de células dendríticas imaturas CD1a/ CD207-positivas na pele, ossos, linfonodos e outros órgãos. Tem esse nome devido à morfologia das células patológicas, que se assemelham às células de Langerhans (CL) como já descrito anteriormente, embora a hipótese mais aceita sugira que a origem seja de células mieloides, na qual será elucidada melhor mais para frente.⁴

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de HCL em crianças com menos de 15 anos é de 4-5 casos por milhão por ano e a HCL é diagnosticada com mais frequência na faixa etária entre 0 e 3 anos de idade.⁶ Cinco a dez por cento dos pacientes têm início da doença no nascimento ou logo depois.² A doença multissistêmica (MS), especialmente a doença MS com órgãos de risco acometido, é bastante comum em bebês. A doença de sistema único (SU) é responsável por cerca de 70% dos casos, enquanto quase 10% dos casos têm doença de MS órgãos de risco acometido. A HCL parece ser mais comum em meninos do que em meninas (1,2: 1). Em adultos, a incidência é de cerca de um terço da incidência na infância (ou seja, 1–2 casos por milhão por ano) e ocorre com mais frequência em adultos jovens do que em adultos mais velhos. Estudos de registro relatam um aumento da incidência em populações hispânicas e rara ocorrência de HCL em crianças com ascendência africana.⁶

O desenvolvimento da doença geralmente é esporádico. No entanto, a predisposição genética pode desempenhar um papel no desenvolvimento de HCL porque cerca de 1% dos pacientes têm parentes com HCL, pares de gêmeos monozigóticos são concordantes para HCL e os pacientes com HCL são mais propensos a desenvolver doenças malignas do que a população normal.⁶

2.3. ETIOLOGIA

Há muitos anos se debate se a HCL é uma neoplasia ou se é reativo por natureza. Várias linhas de evidência defendem que a HCL é reativa: as lesões da HCL às vezes regredem espontaneamente, algumas sequências de DNA de vírus foram detectadas no sangue periférico e tecidos de pacientes com HCL, e não há evidência de que as Células de Langerhans da Histiocitose (CLH) sejam imortalizadas. No entanto, o fato de que as CLH são monoclonais e às vezes mostram deleção ou ganho de cromossomos sugere a conclusão oposta. Apoiando ainda mais isso foi a descoberta do oncogênico BRAF. A mutação V600E foi descrita recentemente em CLH; esta mutação é detectada em mais da metade dos pacientes com HCL.⁶

Outro fator que contribui para sustentação da hipótese oncogênica é a proliferação clonal de CL dentro de lesões de HCL, as mutações com precursores hematopoiéticos, as mutações do gene ativador somático na via da proteína quinase ativada por mitogéno (MAPK), associado ao desfecho fatal e uma resposta à quimioterapia são a favor de uma causa neoplásica da doença.²

Com isso, atualmente a hipótese mais aceita é um mecanismo neoplásico com base na clonalidade de CLH, casos raros de agrupamento familiar e evidências recentes de mutações envolvendo Ras / Raf / MEK (proteína quinase ativada por mitógeno) / Via ERK (quinase regulada por sinal extracelular) em espécies de biópsia de lesão, que serão elucidados mais adiante.

2.4. FISIOPATOLOGIA

Em comparação com as CL normais, as CLH são mais proliferativas e têm uma capacidade de apresentação de antígeno mais baixa. Isso sugere que, durante sua maturação, as CLH ficam presas em um estado ativado. Um estudo recente usando uma matriz de expressão revelou que as CLH exibem um perfil de transcrição único que as separa não apenas do plasmocitóide, mas também das células de Langerhans epidérmicas. Em particular, as CLH são as únicas células dendríticas que coexpressam Notch1 e seus ligantes Jagged-1 e -2.⁶

Houve uma descoberta revolucionária de sistemas somáticos recorrentes BRAF Mutações V600E em mais de 50% das lesões de HCL.⁶ BRAF é uma quinase central da via de transdução de sinal RAS – RAF – MEK que está envolvida em várias funções celulares.² Posteriormente, alternativa BRAF mutações (indels e fusões) e mutações em MAP2K1 (codificação MEK1) também foram descritos. Mutações de ativação somática exclusivas para os genes da via MAPK foram agora identificadas em aproximadamente 85% das lesões de HCL. A ativação de MAPK patológica em células de lesão de HCL resulta em regulação positiva do programa antiapoptótico (Bcl-xL) e regulação negativa de CCR7, o que torna as células presas nas lesões, incapazes de migrar para os nódulos linfáticos de drenagem.

Resultando no acúmulo de células dendríticas patológicas e no desenvolvimento de um infiltrado imunológico que contribui para a inflamação local e sistêmica.⁶

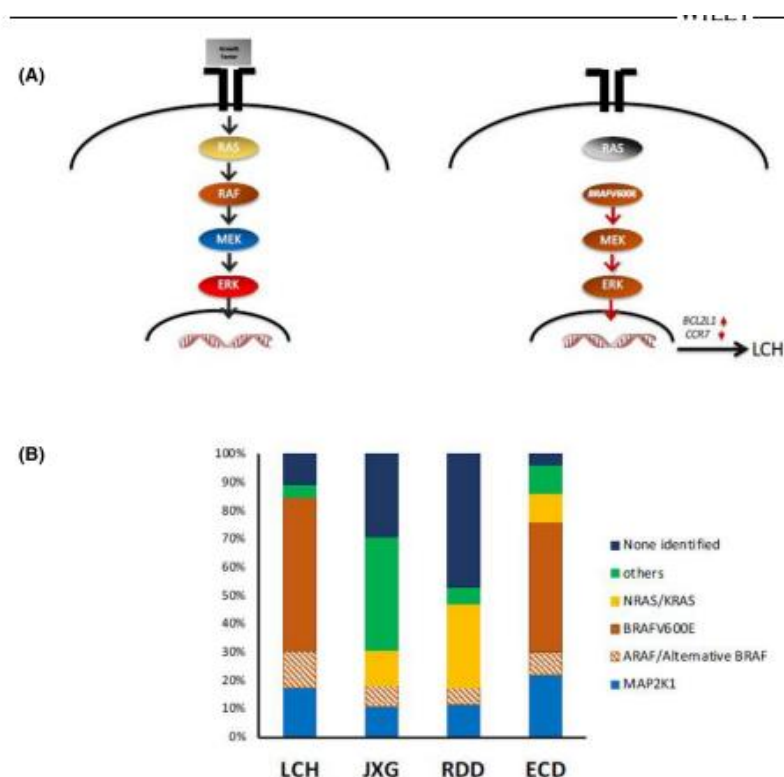


Figura 1: MUTAÇÕES DA VIA MAPK EM DISTÚRBIOS HISTIOCÍTICOS. (A) (esquerda)

Esquema da via MAPK. Em condições fisiológicas, o fator de crescimento (caixa cinza) envolve o receptor de tirosina quinase que transduz o sinal para o núcleo. (à direita) Mutações de ativação (como BRAF-V600E) conduzem a ativação ERK constitutiva. No caso do LCH, isso direciona a expressão da anti-apoptose BCL2L1 (BCL-xL) e inibe o CCR7. (B) Os gráficos de barras empilhados representam as porcentagens de mutações da via MAPK em cada subtipo histiocítico.⁶

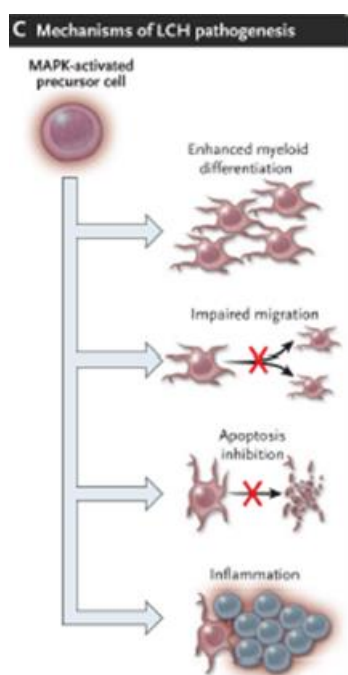


Figura 2: PATOGÊNESE DA HCL. O painel C mostra os mecanismos da patogênese do LCH. A ativação de MAPK em células precursoras contribui para a formação de lesões de LCH por meio dos seguintes mecanismos: diferenciação em direção ao fenótipo LC, migração prejudicada por anulação da expressão de CCR7 e resistência à apoptose, resultando no acúmulo de DCs patológicas e no desenvolvimento de um infiltrado imunológico que contribui para a inflamação local e sistêmica.

As lesões não contêm apenas células CL, mas também contêm células inflamatórias, incluindo linfócitos T, macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos, células gigantes multinucleadas semelhantes à osteoclastos e neutrófilos. A CLH também expressa o marcador de células dendríticas imaturas CCR6 e produz seu ligante (CCL20 / MIP-3 α), bem como CCL5 / RANTES (ligante CCR1 / 3/5) e CXCL11 / I-TAC (ligante CXCR3). Recentemente, foi relatado que CLH de pacientes com lesões multifocais expressam CXCR4 e seu ligante (CXCL12 / SDF-1). Esses receptores de quimiocinas e suas interações com ligantes podem desempenhar um papel na migração hematogênica não apenas de CLH, mas também de eosinófilos e células T CD4-positivas para as lesões. Essas células infiltrantes e a CLH, por sua vez, estimulam umas às outras para produzir citocinas abundantes, como GM-CSF, interferon (IFN) - γ , fator de necrose tumoral (TNF) - α , interleucina (IL) -1 α , IL-2, IL -3, IL-4, IL-5, IL-7 e IL-10.⁶

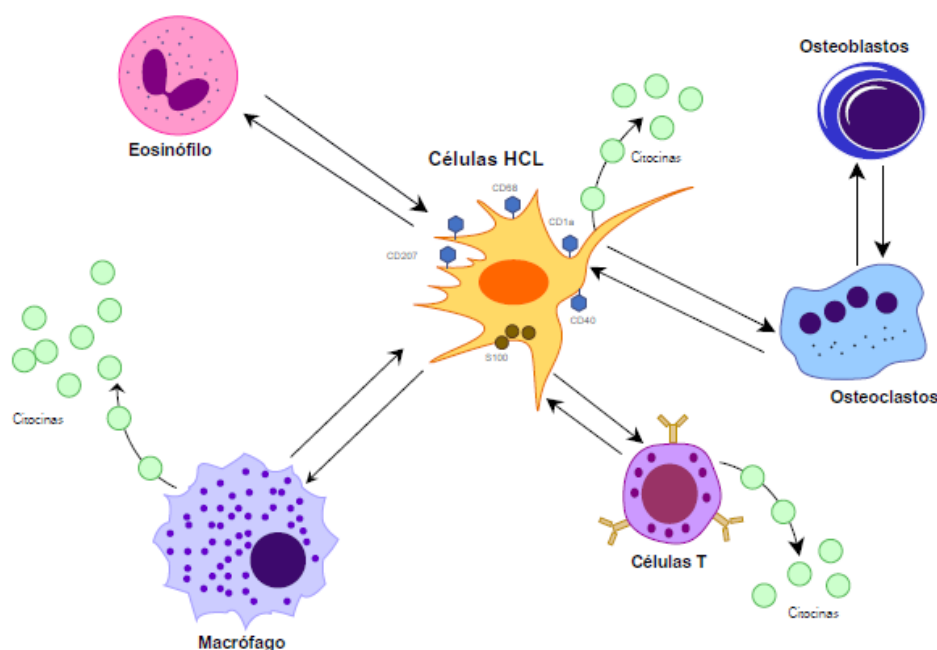


Figura 3: INTERAÇÃO CELULAR NA HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS. As lesões são caracterizadas por liberação descontrolada de citocinas e quimiocinas e interação com células infiltradas, que atuam no acúmulo de células de Langerhans e são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. As células de Langerhans na histiocitose expressam principalmente as proteínas CD1a, CD40, CD68, CD207 e S100.⁵

Em resumo, as lesões de CLH são caracterizadas por uma tempestade de citocinas/quimiocinas e interações entre células infiltrantes que desempenham um papel no acúmulo de CLH e outras células infiltrantes e são responsáveis por várias características clínicas de HCL. Além disso, nas lesões de HCL, as CLH expressam CD40 em níveis elevados, enquanto as células T expressam CD154 (o ligante de CD40): as interações entre CD40 e CD154 são essenciais para a ativação das células apresentadoras de antígeno e das células. Também descobrimos que os níveis séricos de citocinas/quimiocinas inflamatórias lesionais e fatores ativadores de células dendríticas/macrófagos, como IL-2R, IL-12p40, IL-18 e CXCL9, são marcadores de disseminação e gravidade da doença.

2.5. HISTOPATOLOGIA

Os achados histopatológicos incluem um infiltrado inflamatório de eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas e CLH. As células CLH são grandes (10-15 μm de diâmetro), ovais e mononucleares, com um núcleo dobrado ("grão de café", "toalha torcida" ou aparência "em forma de rim"), um nucléolo discreto e citoplasma eosinofílico homogêneo. As CLH se assemelham às células cutâneas de Langerhans, exceto que as CLH não são dendríticas. Essas células expressam os marcadores histiocíticos CD1a, S100 e CD207 (Langerina) e contêm grânulos de Birbeck. Os grânulos de Birbeck em forma de raquete de tênis citoplasmático podem ser visualizados em microscopia eletrônica. Usando anticorpos específicos marcados com fluorescência, as CLH coram positivamente para CD1a, S100 e CD207 (Langerina), que são proteínas transmembrana expressas em lesões HCL. A langerina é um receptor de superfície Patogênese celular que induz a formação de grânulos de Birbeck.

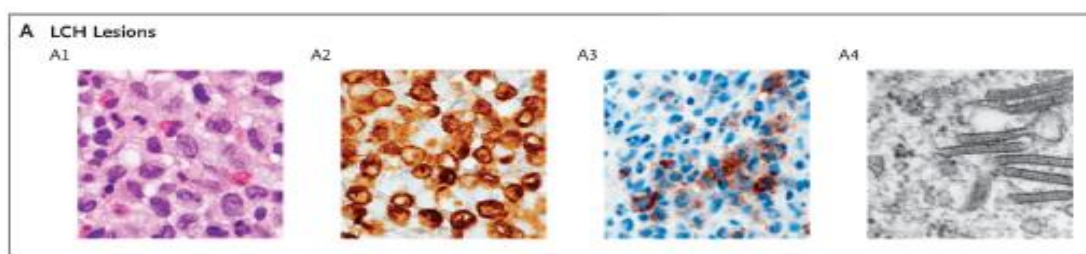


Figura 4: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS (LCH). O painel A mostra lesões típicas de CLH com células grandes, citoplasma pálido e núcleos reniformes na coloração com hematoxilina e eosina (A1); Imunocoloração CD207-positiva (A2); Imunocoloração VE1-positiva para proteína BRAF V600E (A3); e grânulos de Birbeck visualizados com microscopia eletrônica (A4).²

2.6. MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica da doença varia de autolimitada relativamente benigna a uma doença multissistêmica devastadora.¹ Os sintomas apresentados dependem do sistema envolvido variando de uma apresentação cutânea isolada assintomática ou lesão óssea até uma condição multissistêmica aguda, disseminada, fulminante, com risco de vida, apresentando-se com febre, erupção cutânea, anemia, trombocitopenia, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia.⁸

As células dendríticas anormais podem infiltrar qualquer órgão e dependendo do número e localização dos órgãos envolvidos, a doença foi previamente classificada como HCL unifocal com lesão óssea solitária (granuloma eosinofílico), multissistêmica com envolvimento ósseo, diabetes insípido, exoftalmia (Doença de Schüller-Christian) e envolvimento disseminado com disfunção de órgãos de risco (síndrome de Abt-Letterer-Siwe).⁷ Porém, atualmente, essa classificação foi revisada e subclassificada da seguinte forma: HCL de sistema único em que apenas um órgão ou sistema está envolvido, HCL de pulmão e LCH multissistêmica, que envolve dois ou mais órgãos, levando em conta o acometimento de órgãos de risco que inclui fígado, baço e medula óssea.⁷

Além disso, a HCL de sistema único pode ser unifocal que corresponde a presença de uma única lesão ou multifocal quando apresenta múltiplas lesões. De forma geral, apresentação unifocal é mais comum que a multifocal. Os locais com envolvimento mais frequentes são o osso (79%), pele (36%), glândula pituitária (25%), fígado (16%), medula óssea (15%), baço (14%), linfonodos (13%), pulmões (13%) e sistema nervoso central (5%). Os rins e gônadas são geralmente poupados.⁸

Sabe-se que o acometimento mais prevalente é ósseo, podendo afetar qualquer estrutura óssea, porém, aproximadamente 50% das lesões pertencem ao crânio, costelas e pelve.⁷ Os ossículos auditivos, ouvido interno, asas esfenoidais, clivus e os ossos tubulares curtos das

mãos e pés raramente são envolvidos.⁷ Os sinais e sintomas mais comuns desse tipo de apresentação são dor, presença de massa macia elevada em uma área do osso e edema, alguns casos podem ocorrer deformidade óssea e fratura.⁸

Vale salientar algumas formas de envolvimento ósseo com sintomas específicos como, por exemplo, acometimento do osso frontal com extensão e distribuição da orelha interna que leva a um quadro de perda auditiva, otalgia, otorreia, zumbido, vertigem, nistagmo e desequilíbrio.⁷ Além disso, quando acometido o osso da calvária podem estar presentes sintomas como cefaleia, vômito e perda de consciência.⁷ O edema facial e a proptose ocular são sinais de comprometimento do seio maxilar e a perda visual de progressão rápida pode ocorrer após o envolvimento do canal óptico.⁷ Quando envolve a coluna vertebral comumente são encontrados sinais de compressão medular, que englobam dor, fraqueza, paresia e parestesia.⁷

As manifestações cutâneas são menos comuns que as manifestações ósseas, porém, quando presentes costumam ser a primeira manifestação clínica da doença e a principal pista para diagnóstico.⁸ Tais manifestações incluem erupção cutânea semelhante à dermatite seborreica, pápulas escamosas, maculo pápulas, placas, manchas, lesões eczematosas, petéquias, púrpuras, pápulas hipopigmentadas, pápulas umbilicadas (semelhantes a molusco contagioso), vesículas, bolhas, pústulas, nódulos e manchas de ‘muffin de mirtilo’.⁸ Outras apresentações que podem ocorrer são hipertrofia gengival, úlceras da mucosa e massas em cavidade oral.⁸ Os locais de predileção são couro cabeludo, abdômen, tórax, dorso e áreas intertriginosas.⁸ As lesões tendem a ser mais graves em áreas intertriginosas que podem se tornar ulceradas.⁸ O envolvimento da unha é relativamente raro e pode se manifestar com hiperqueratose, pústulas, púrpura subungueal, eritema paroníquico, sulco longitudinal e onicólise.⁸

Outra forma de apresentação da doença que é resultado do acometimento da medula óssea envolve anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia. Ademais, aproximadamente 13% dos

pacientes possuem acometimento dos gânglios linfáticos, mais comumente os linfonodos axilares, inguinais, mediastinais e retroperitoneais. Esses linfonodos geralmente estão emaranhados, a consistência pode ser mole, firme ou dura.⁸

Vale ressaltar, que a hepatomegalia é um achado característico da HCL, porém, conforme relatado na literatura a infiltração hepática é rara.¹ Outro envolvimento que precisa de uma menção especial é o pulmonar que pode se apresentar principalmente em adultos como uma doença isolada com infiltrados nodulares bilaterais e gerar uma clínica de tosse não produtiva, dispneia, taquipneia, dor torácica e sintomas constitucionais, como mal-estar, fadiga, perda de peso e febre.⁸ Por fim, vale destacar o acometimento do sistema nervoso central, que engloba aproximadamente 5% dos pacientes e dependendo do local pode acarretar cefaleia, tontura, vômito, diplopia, ataxia, mudança no estado mental, mudança de personalidade, convulsões, além de, diabetes insípida central quando atinge a glândula pituitária.⁸

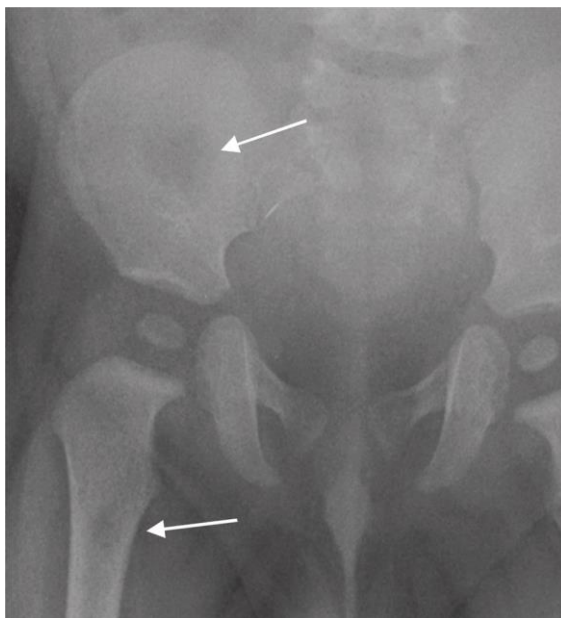


Figura 5: RADIOGRAFIA PÉLVICA. Demonstrando duas lesões translúcidas mal definidas no osso ilíaco direito e diáfise femoral proximal direita.³



Figura 6: LESÃO CUTÂNEA HCL. Pápulas eritematosas escamosas no couro cabeludo ⁸



Figura 7: ÁREAS INTERTRIGINOSAS ACOMETIDAS NA HCL. Placa eritematosa erosiva sobre a área inguinal esquerda ⁸

2.7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HCL é baseado em estudos histopatológicos e nos achados clínicos típicos. A realização de biópsia é de suma importância para melhor elucidação do quadro e deve ser feita no órgão mais acessível.

Para realização do exame histopatológico é realizada a coloração pela hematoxilina-eosina e as CL afetadas apresentam um citoplasma cor de rosa homogeneamente distinto. Os núcleos aparecem retorcidos com um sulco longitudinal e o pequeno nucléolo tem aparência de “grão de café”.² A coloração imunohistoquímica da proteína S-100 é útil para detectar células HCL. Essas células expressam antígeno de classe II de CD14, CD68 e complexo principal de histocompatibilidade intracelular (MHC), mas não expressam Fascin, CD83 ou CD86. Um diagnóstico definitivo pode ser feito quando os histiócitos acumulados são positivos para CD1a ou langerina (CD207) na imunohistoquímica.² Em termos de valor diagnóstico, o grânulo de Birbeck foi substituído pela langerina, que é um receptor de superfície celular que induz a formação desse grânulo.²

As lesões ativas de HCL contêm granulomas causados pela agregação de suas células, bem como várias células inflamatórias.² Nos estágios posteriores da HCL, os macrófagos são mais predominantes nas lesões, e alterações xantomatosas e fibróticas são frequentemente observadas. Nos casos em que os histiócitos agregados são negativos para coloração de CD1a, xantogranuloma juvenil, doença de Erdheim-Chester ou doença de Rosai-Dorfman podem ser considerados.² Quando as células CD1a-positivas exibem características dismórficas proeminentes e figura mitótica, o sarcoma de células de Langerhans deve ser descartado.²

Além disso, outros exames laboratoriais são geralmente recomendados incluindo o hemograma completo, proteína C reativa, eletrólitos séricos, creatinina sérica, testes de função hepática, estudos de coagulação e BRAF Teste V600.⁸ Entretanto, o BRAF, a análise de mutação que é o padrão de atendimento, atualmente, não está universalmente disponível. Exames de imagem também são importantes para compor o diagnóstico, a radiografia é o

padrão ouro dos estudos de imagem, e a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a cintilografia óssea e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) são estudos de imagem complementares.⁷ A característica radiológica mais comum do envolvimento ósseo é uma lesão lítica que pode se apresentar como a forma “comida por traças”, perfurada, geográfica ou expansiva. Lesões ósseas destrutivas ou formas erosivas são menos comuns.⁷

Certos cenários podem exigir testes adicionais, por exemplo, aspiração e biópsia de medula em pacientes com envolvimento multissistêmico apresentando pancitopenia.⁸ Teste de privação de água deve ser solicitado se houver suspeita de diabetes insípido e avaliação endócrina completa deve ser sempre realizada para pacientes com disfunção hipofisária.⁸

2.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O HCL possui uma apresentação clínica muito variada tendo em vista que pode afetar quase todos os órgãos. Dessa forma, engloba uma grande variedade de diagnósticos diferenciados podendo citar entre eles a dermatite seborreica, dermatite atópica, eritema tóxico, dermatite de fralda, intertrigo, dermatofitose, angioma cereja, mastocitose, herpes simples, varicela, escabiose, molusco contagioso, lichen aureus, hidradenite supurativa, hemangiomatose juvenil e psoríase a nível de apresentação cutânea.¹⁰ Acometendo a estrutura óssea pode se destacar osteomielite, sarcoma osteogênico, sarcoma de Ewing, mieloma múltiplo, metástase óssea, fibroma não ossificante, tumor de células gigantes, cisto ósseo simples, cisto ósseo aneurismático e encondroma. O diabetes insípido central tem como diagnóstico diferencial, o diabetes insípido nefrogênico, diabetes mellitus e polidipsia primária.¹⁰ Casos com hepatoesplenomegalia pode haver suspeição de infecções como mononucleose, malária, sífilis, distúrbios hematológicos, sarcoidose e malignidades, por exemplo, leucemia e linfoma.¹⁰ A anemia aplásica, sepsse fulminante, síndrome mielodisplásica, doenças autoimunes e coagulação intravascular disseminada fazem parte do diagnóstico diferencial das citopenias.⁸

Além disso, a presença de linfadenopatia cervical pode servir como diferencial para infecções virais (mononucleose infecciosa, rubéola, rubéola, HIV), infecções bacterianas (faringite estreptocócica, doença da arranhadura do gato, tuberculose), infecções por protozoários (toxoplasmose, leishmaniose), infecções fúngicas (candidíase, histoplasmose), doença de Kawasaki, doença de Rosai-Dorfman e doença de Kikuchi-Fujimoto.⁸

2.9. TRATAMENTO

O tratamento é indicado de acordo com o local e extensão da doença, pacientes com HCL necessitam de uma abordagem multidisciplinar. No caso da doença de SU cutâneo a recomendação é a espera vigilante, na maioria dos casos as lesões regredem espontaneamente, no entanto, devem ser seriamente acompanhadas, pois uma pequena parte dos pacientes pode evoluir para HCL MS.⁸ A terapêutica para lesões apenas cutâneas sintomáticas ou refratárias tem como opções: tacrolimus, corticosteroides tópicos, mostarda nitrogenada tópica, metotrexato oral, hidroxiureia oral, talidomida oral, psoraleno e terapia ultravioleta.⁸

No caso de lesão solitária no osso frontal, parietal ou occipital não relacionado ao sistema nervoso central (SNC), pode ser tratada com curetagem com ou sem injeção intralesional de corticosteroide.⁸ Por outro lado, uma lesão solitária no osso mastoide, orbital, temporal ou esfenóide relacionada ao SNC pode exigir o tratamento combinado de prednisona oral e vimblastina intravenosa.⁸ Lesão óssea espinhal ou femoral pode se beneficiar de radioterapia e órtese.⁸

Para envolvimento de um único linfonodo, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha.⁸ Se houver dois ou mais linfonodos regionais envolvidos, o tratamento consiste em um curso curto de corticosteroides sistêmicos, porém, os resistentes ao tratamento podem exigir quimioterapia.⁹

O tratamento para HCL MS é a terapia de 12 meses com prednisona e vimblastina. O regime consiste em 6 semanas de terapia inicial com prednisolona (40 mg/m²/dia por via oral por 4 semanas, e depois diminuída ao longo de 2 semanas) e vimblastina (6 mg/m² bolus intravenoso semanal por 6 semanas).⁸ Isso é seguido por uma terapia de continuação por uma duração total de tratamento de 12 meses. A terapia de continuação consiste em prednisolona (40 mg/m²/dia) administrado por via oral por 5 dias e vimblastina (6 mg/m²) como um bolus intravenoso a cada 3 semanas. Mercaptopurina (50 mg/m²/dia administrado por via oral) é adicionado para pacientes com envolvimento de órgãos de risco.⁸ O tratamento de lesões no SNC pode ser difícil devido à penetração deficiente dos agentes quimioterápicos e ao risco de complicações neurodegenerativas que podem ocorrer.⁹

Os pacientes que não respondem à terapia de primeira linha podem ser submetidos a uma segunda fase de indução para aqueles sem envolvimento de órgãos de risco ou prosseguir para a terapia de segunda linha para aqueles com envolvimento de órgãos de risco. Citarabina (100-170 mg/m²/dia por 3-5 dias a cada 3-4 semanas) pode ser usado para terapia de segunda linha.⁸

Vale ressaltar, que a terapia direcionada com Vemurafenib, BRAF Inibidor V6000, pode ser considerado para o subconjunto de pacientes de alto risco com BRAF Mutações V6000.⁸ Da mesma forma, trametinibe e cobimetinibe, inibidores de MEK, podem ser considerados para pacientes de alto risco com mutações na via MAPK.⁸ Atualmente, o uso da terapia alvo ainda é experimental e só deve ser usado criteriosamente como uma ferramenta adicional, ao invés, de uma terapia de reposição. A dose ideal, o tempo e a duração do tratamento ainda não foram determinados. Outra abordagem promissora é o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas que atua como terapia de resgate para crianças com HCL refratária devido ao seu efeito imunomodulador.⁹ Em pacientes que mostram reativação em órgãos sem risco enquanto eles estão fora da terapia, o tratamento com pamidronato combinado com inibidor de Cox297 ou monoterapia 2-CdA98,99 pode ser eficaz.⁹ É necessária atenção especial para prevenir os efeitos adversos conhecidos da terapia com 2-CdA, como o desenvolvimento de insuficiência medular persistente grave e síndrome mielodisplásica.

É importante salientar também, que complicações como diabetes insípido, hipotireoidismo, perda auditiva e deficiências musculoesqueléticas devem ser tratadas adequadamente.

2.10. PROGNÓSTICO

O prognóstico depende de uma variedade de fatores, incluindo a idade de início, a taxa de progressão da doença, o número de órgãos envolvidos e o grau de disfunção orgânica. A gravidade da HCL geralmente está relacionada à idade.⁸ Variantes multissistêmicas extensas disseminadas com um prognóstico ruim e alta taxa de mortalidade foram descritas principalmente na primeira infância.¹ Sequelas de HCL são comuns, afetando mais de 50% dos pacientes.⁸ Em geral, as crianças com envolvimento de sistema único tendem a ter resultados mais favoráveis do que aquelas com envolvimento de vários sistemas. A taxa de mortalidade é muito baixa para pacientes com HCL de sistema único, enquanto a taxa de mortalidade varia de 10 a 50% para aqueles com HCL multissistêmico.⁸ O prognóstico é pior em crianças menores de 2 anos de idade com doença MS e disfunção orgânica.⁸ A HCL congênita autocurativa tem o melhor prognóstico, pois as lesões cutâneas tendem a se resolver espontaneamente em meses.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar uma revisão não sistemática de literatura sobre a histiocitose de células de Langerhans, correlacionando com os casos relatados, levando em conta suas semelhanças e divergências.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Descrever a evolução do reconhecimento da etiopatogênia da doença;

3.2.2 Expor por meio dos relatos de casos as diversas formas de apresentação clínica;

3.2.3 Comparar os dois relatos de casos em relação à idade de acometimento, local afetado, evolução clínica, investigação diagnóstica e terapêutica, associado aos dados atualizados da literatura;

3.2.4 Discutir sobre o que há de mais relevante, atualmente, sobre diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Foi realizado um estudo descritivo através de uma revisão não sistemática da literatura. Foram selecionados 31 artigos científicos nos idiomas espanhol e inglês da plataforma de base de dados do Pubmed, Scielo e BVS entre o período de 2013 a 2021 usando as palavras chaves “Langerhans cell histiocytosis in children”; “Congenital Langerhans cell histiocytosis”, “differential diagnosis”, “bone lesion”, “Langerhans cell disease”, “histiocytosis updates” e “multisystem disease”. Utilizando como critério de exclusão os conflitos em relação a etiologia da doença, a correlação entre os casos relatados e atualizações mais recentes, foram excluídos 21 artigos, portanto, utilizamos então 10 artigos científicos para a construção da revisão bibliográfica e discussão dos relatos de casos.

5 – RELATOS DE CASOS

5.1. CASO 1

Recém-nascido, sexo masculino, nascido a termo (37 semanas), apgar 7/9, necessitando de reanimação em sala de parto utilizando ventilação com pressão positiva (VPP). Seguiu internado no CTI neonatal com melhora clínica, porém com lesões cutâneas exuberantes (Figura 8) e sendo solicitado parecer para o dermatologista.



Figura 8: LESÕES APRESENTADAS LOGO AO NASCIMENTO. Apresenta papulas e manchas hipercrômicas, algumas eritematosas e violáceas que não sumiam a digitopressão

Nos exames não revelava nenhuma doença infecciosa sistêmica, assim como TORCH (história obstétrica nenhuma alteração relevante, exceto pela existência de Citomegalovírus (CMV) e Toxoplasmose IGG positivo, o restante: rubéola, hepatite B e C, HIV e sífilis assim como rastreio de estreptococos do Grupo B negativos).

Ao exame dermatológico, observa-se pápulas e máculas hipercrômicas difusas pelo corpo com tonalidade violácea, que não esvaecia a digitopressão e sem achados indiretos de serem álgicas

No seguimento do acompanhamento, após 48hs de observação na UTI neonatal, sendo realizada biópsia cutânea e solicitado exames para excluir doença autoimunes como vasculites, mastocitomas e neoplasia hematológicas.

Após biópsia, com exclusão de doenças infecciosas foi feito tratamento com cremes cicatrizantes para auxiliar nos cuidados e cicatrização das lesões. Além disso, pela equipe de neonatal optou por manter o esquema de antibioticoterapia empírico, já iniciado após o parto, apesar das melhora das lesões. (figura 9)



Figura 9. LESÕES DO RECÉM NASCIDO NA UTI NEONATAL. Algumas pápulas da foto apresentava pequenas exulceração.

Cerca de 1 semana após a biópsia cutânea foi liberado o laudo que era sugestivo de Histiocitose de células de Langerhans e encaminhado para serviço de hematologia mesmo sem evidência de acometimento medular nesse momento.

Durante o seguimento pela hematologia, cerca de 1 mês de evolução já havia sinais de invasão medular com pancitopenia, necessitando de internações devido intercorrências e posteriormente apresentava hepatoesplenomegalia, metástase ósseas e cerebrais. Evoluindo para óbito após 5 meses do diagnóstico

5.2. CASO 2

Paciente L.M.S., masculino de 4 anos de idade, brasileiro, morador de Duque de Caxias, RJ. Apresentou queixa de irritabilidade com desconforto no cotovelo esquerdo, com dor relacionada com movimento e esforços, sem trauma recente, afebril e sem aumento de

volume, crepitação e/ou sinais flogísticos. Ao exame físico apresentava postura em flexo do cotovelo, protegendo durante o exame, dificultado pela apreensão, sem alterações neurológicas e/ou vasculares.

Foi realizado exame radiológico do cotovelo nas incidências em AP e Perfil, inicialmente sem alterações significativas. Retornou com 2 meses devido a piora do quadro clínico, mantendo-se afebril, quando foi realizado novo exame radiológico que evidenciou lesão lítica na ulna proximal de aproximadamente 1 cm de diâmetro, sem definição das bordas, sem reações periosteal e não insulflante (figura 10). Nesse momento foram realizados exames laboratoriais que não evidenciaram alterações, sem leucocitose, sem alterações nos marcadores de inflamação aguda (VHS e PCR sem alterações significativas).



Figura 10: Radiografia em perfil do cotovelo esquerda. Evidenciando lesão lítica metafisária da ulna proximal (seta branca)

Sendo assim, foi internado para investigação diagnóstica, tendo como diagnóstico diferencial: osteomielite subaguda, cisto ósseo simples, tumor ósseo primário (osteossarcoma) e tumor de Ewing. Realizado exame de ressonância magnética que evidenciou edema difuso em região proximal da ulna (figura 11).



Figura 11: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO COTOVELO. Evidenciando edema medular localizado na região metafisária proximal (seta branca).

O mesmo foi submetido a biópsia óssea, tendo sido encaminhado material para cultura, que não observou crescimento bacteriano, e histopatológico, que evidenciou proliferação celular constituída por células do tipo histiocitário mononuclear caracterizadas por apresentarem citoplasma ovalado, com núcleos chanfrados ou riniformes (compatíveis com células de Langerhans), com intenso infiltrado periférico de eosinófilos jovens ou maduros dispostos em lençóis, sem atipias, mitoses e/ou áreas de necrose, tendo sido sugerido o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. O mesmo foi então submetido a ressecção da lesão com enxertia óssea (figura 12), o que levou a resolução completa do quadro.



Figura 12: EXAME RADIOLÓGICO EM PERFIL DO COTOVELO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO. Evidenciando imagem hipotransparente na metáfise proximal da ulna correspondente a enxertia sintética (seta branca).

6 – DISCUSSÃO

É notório que a HCL possuiu uma apresentação clínica muito variável desde o envolvimento de um único órgão até o envolvimento de vários sistemas. Os relatos de caso expostos apresentam uma comparação entre dois acometimentos distintos de HCL, o caso 1 descreve o acometimento multissistêmico com péssimo prognóstico, enquanto o caso 2 exemplifica uma apresentação de sistema único unifocal e de excelente prognóstico.

Corroborando a literatura, a faixa etária de desenvolvimento da doença foi entre 0-4 anos, que corresponde ao período de maior incidência, e ambos os pacientes são do sexo masculino destacando o maior acometimento da HCL nesse sexo.⁶ Além disso, os estudos até o momento demonstram que crianças com mais de 2 anos tendem a apresentar doença de sistema único e envolvimento ósseo, o que pode ser visto no caso 2, em que o osso afetado foi a ulna, contrariando os estudos que destacam a ulna como local normalmente pouco acometido.⁶ Já crianças com menos de 2 anos tendem a apresentar doença multissistêmica, pele e envolvimento de órgãos de risco, bem de acordo com o caso 1 mostrando inicialmente um recém-nascido com acometimento cutâneo sendo posteriormente envolvido a medula óssea, fígado e baço que compreendem órgãos de risco.⁶

Para chegar ao diagnóstico definitivo, além de contar com apresentação clínica foi necessário a realização de biópsia, que demonstrou a presença de estruturas compatíveis com HCL, porém, devido sua apresentação tão variada primeiramente foram excluídos diagnósticos diferenciais. No caso 1, foi levantada a hipótese de doenças infecciosas como as que englobam o grupo TORCH, além de, mastocitose, vasculites e doenças neoplásicas hematológicas, sendo descartadas após realização de exames diagnósticos. Além, dos exames solicitados laboratorialmente também contribuiria para melhor elucidação do caso a solicitação de um aspirado da medula a fim de investigar outras causas de insuficiência da medula óssea, mostrado no caso através da pancitopenia. A infiltração hepática desencadeando hepatomegalia, apesar de também estar presente em outras patologias é um achado bem característico da HCL.

No caso 2, uma série de diagnósticos diferenciais também foram investigados como osteomielite subaguda, cisto ósseo simples, tumor ósseo primário (osteossarcoma) e tumor de Ewing. Essas hipóteses só foram descartadas após biopsia já que a clínica apresentada e a presença de lesões líticas na radiografia também poderiam estar presentes nessas patologias. O principal sintoma referido em pacientes com HCL de acometimento ósseo é a dor, que foi também apontada como primeiro sintoma do caso 2.

A demora em chegar ao diagnóstico definitivo nos dois casos mostra o quanto é difícil a suspeição e investigação dessa doença, uma vez que é pouco comentada na prática clínica e a definição da etiologia da doença ficou estagna por anos prejudicando assim o desenvolvimento de métodos diagnósticos e de terapêutica.

O tratamento do caso 2, por ser tratar de uma apresentação benigna da doença foi resolutivo apenas com a ressecção óssea que foi bem-sucedida e levou a cura do paciente. Entretanto, existem complicações que podem estar presentes em casos como esse que englobam fratura patológica (envolvimento de osso longo e/ou vértebra), escoliose, paralisia espinhal (envolvimento da coluna), perda visual, exoftalmia (envolvimento orbital), perfuração palatina (envolvimento da maxila), otorreia, perda auditiva (osso temporal/envolvimento do mastoide), perda de dentes (envolvimento da mandíbula), paralisia dos nervos cranianos (envolvimento do crânio) e torcicolo (envolvimento do odontóide).⁸

No caso 1, o tratamento realizado não foi efetivo, nessas situações com acometimento multissistêmico que não responde a primeira linha de tratamento que é realizado com prednisona e vimblasina associada mercaptopurina, por ter envolvimento de órgão de risco, poderia ter sido optado pela citarabina.⁸ Outras terapias com grande potencial curativo ainda estão em estudo. Vale destacar, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e uso da vemurafenib.⁷

O prognóstico em crianças menores de 2 anos com HCL multissistêmico e disfunção orgânica é de fato ruim, como demonstrado no caso 1, o paciente foi a óbito. Entre as complicações que podem ter sido apresentadas pelo recém-nascido pode se destacar a colangite esclerosante, cirrose hepática, esplenomegalia maciça, ruptura esplênica e

comprometimento respiratório. Além de, neurodegeneração devido à desmielinização e gliose de danos neurais mediados por citocinas/quimiocinas.⁸

Vale salientar, que a doença pode recidivar em alguns pacientes mais comumente dentro de 2 anos após o diagnóstico.⁷ As reativações ocorrem com mais frequência nos ossos e são raras em órgãos de risco. Lesões reativadas às vezes podem resolver espontaneamente. A maioria dos pacientes com reativação sofre uma segunda resolução da doença e sobrevive. No entanto, eles têm um risco aumentado de sequelas permanentes. Dessa forma, o paciente do caso 2, mesmo após sucesso no tratamento deve buscar acompanhamento médico, principalmente nos primeiros anos após diagnóstico. Além disso, esse paciente possui risco aumentado de desenvolver doenças malignas, como linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica e tumores sólidos.⁸

7 – CONCLUSÃO

Foi possível observar que a HCL é uma doença subdiagnosticada devido sua apresentação clínica heterogênea, podendo mimetizar uma ampla variedade de doenças, o que se faz necessário acrescentar tal patologia nos diagnósticos diferenciais. Analisando os 2 relatos de casos foi possível comprovar essa clínica extensa, em que inclusive altera de acordo com a faixa etária acometida. Outra questão observada foi a demora para definir uma etiologia para doença o que acabou estagnando os avanços terapêuticos por anos, com isso a maioria das terapias ainda estão sendo estudadas. É de extrema importância que estudos sejam prosseguidos para que possa atuar de maneira efetiva e com menos efeitos colaterais contribuindo assim para o melhor prognóstico.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAPATIA, Gargi et al. Multisystemic Pediatric Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinico-pathological and BRAF V600E mutation study at autopsy. **Autopsy and Case Reports**, v. 10, 2020.
2. ALLEN, Carl E.; MERAD, Miriam; MCCLAIN, Kenneth L. Langerhans-cell histiocytosis. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 9, p. 856-868, 2018.
3. GARGAN, Mary-Louise et al. Langerhans cell histiocytosis in children under 12 months of age: The spectrum of imaging and clinical findings: Experience in an Irish tertiary referral centre. **European Journal of Radiology**, v. 134, p. 109375, 2021.
4. JESSOP, Sophie et al. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Pediatric blood & cancer**, v. 67, n. 1, p. e28034, 2020.
5. BARRIOS, Katherine et al. Histiocitosis congénita de células de Langerhans. **Biomédica**, v. 40, n. 3, p. 464, 2020.
6. GULATI, Nitya; ALLEN, Carl E. Langerhans cell histiocytosis: Version2021. **Hematological Oncology**, v. 39, p. 15-23, 2021.
7. REISI, Nahid et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2021.
8. LEUNG, Alexander KC; LAM, Joseph M.; LEONG, Kin Fon. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. **World Journal of Pediatrics**, v. 15, n. 6, p. 536-545, 2019.

9. MORIMOTO, Akira et al. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. **Pediatrics International**, v. 56, n. 4, p. 451-461, 2014.
10. CLAIRE, Kayla St et al. Langerhans cell histiocytosis: A great imitator. **Clinics in dermatology**, v. 38, n. 2, p. 223-234, 2020.