

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Trabalho Final de Mestrado

Histiocitose de Células de Langerhans (Granuloma  
Eosinofílico) – Caso clínico



Aluno: Valter Jorge Rosa Paixão N° 10653

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Ana Claro

Co-orientadora: Dr.<sup>a</sup> Sandra Agostinho

Departamento de ORL, Voz e Perturbações da Comunicação

Ano lectivo 2013/2014

Abril de 2014

## Abstract

Clinical report of a 9 year old female patient diagnosed with Langerhans Cell Histiocytosis confined to the right mastoid in the context of a persistent pain localized to the right mastoid region and inflammatory signs compatible with a subacute mastoiditis, with no other symptoms.

The anatomopathologic examination with the histochemical analysis confirmed the diagnose after the imagiological findings of lytic lesions inside the mastoid process of the temporal bone.

The patient was submitted to a mastoidectomy but the disease relapsed, which justified a systemic therapy according to the Histiocyte Society guidelines (LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis).

Until the end of this report the patient's disease went into remission with no symptoms or recurrences reported soon after the beginning of the treatment protocol with vinblastine and prednisolone.

Caso clínico de uma doente de 9 anos, do sexo feminino, diagnosticada com Histiocitose de Células de Langerhans sob a forma focal na mastóide direita no contexto clínico de uma dor persistente localizada à região mastoideia homolateral com sinais inflamatórios compatíveis com uma mastoidite subaguda, sem outra sintomatologia associada.

A confirmação do diagnóstico foi feita pelo exame anátomo-patológico com análise histoquímica após estudo imagiológico indicativo de lesão lítica intraóssea a nível da porção mastoideia do osso temporal.

A doente foi submetida a mastoidectomia simples direita mas com recorrência da sintomatologia pelo que iniciou terapêutica sistémica de acordo com as guidelines da Histiocyte Society (LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis).

Verificou-se uma boa resposta à terapêutica com vinblastina e prednisolona desde muito cedo com remissão da doença e sem sintomatologia até à data deste trabalho.

Lista de abreviaturas: CAE - Canal Auditivo Externo; GI - Gastrointestinal; HCL - Histiocitose de células de Langerhans; HLH - Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; LHC – Langerhans Cell Histiocytosis; LLC - Leucemia Linfocítica Crónica; M:E - Rácio de linhagens Mielóide/Eritróide; RM - Ressonância Magnética; RT - Radioterapia; SHML - Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy; SNC - Sistema Nervoso Central; TC - Tomografia Computorizada

# Introdução

A Histiocitose de Células de Langerhans é uma entidade rara, idiopática, caracterizada pela infiltração focal ou disseminada de células inflamatórias, nomeadamente monócitos, macrófagos e células dendríticas na ausência de outra patologia primária que a justifique. A sua classificação tem variado ao longo do tempo dada a dificuldade de a distinguir de um vasto leque de patologias associadas a células histiocitárias. Ainda hoje não se compreende totalmente a fisiopatologia da mesma. No entanto, o progressivo conhecimento acerca das células patológicas tem sido determinante não apenas na classificação como também no próprio entendimento da fisiopatologia subjacente e, mais importante, na tentativa de se alcançar uma terapêutica específica que não existe atualmente. Hoje as classificações mais importantes e com relevância para a abordagem terapêutica são as classificações da OMS e da Histiocyte Society como veremos adiante.

A apresentação clínica pode ser muito variável desde uma lesão focal benigna assintomática a lesões multifocais generalizadas de pior prognóstico<sup>[1]</sup>.

A incidência desta patologia é de 4-5,4/milhão<sup>[2]</sup>, embora se acredite estar subestimada pelo erro diagnóstico de determinadas lesões líticas ósseas.

Apesar da doença ser capaz de afectar qualquer tecido do organismo, em cerca de 78 % dos casos diagnosticados existe envolvimento do tecido ósseo, dos quais 49 % envolvem os ossos do crânio. Deste modo, e porque o envolvimento dos mesmos é importante na abordagem terapêutica como veremos adiante, a HCL é de especial importância na área da ORL não apenas em termos diagnósticos como também no encaminhamento dos doentes e posterior abordagem terapêutica em centros especializados.

As causas e o mecanismo fisiopatológico permanecem desconhecidos apesar do crescente reconhecimento do papel das células dendríticas na apresentação de antígenos a linfócitos B e T e sua relação fisiopatológica nesta patologia. Alguns factores implicados na etiologia são infecções, especialmente virais, disfunção imunológica, especialmente as que envolvem linfócitos e citocinas, mecanismos neoplásicos, factores genéticos e alterações nas moléculas de adesão celular.

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 9 anos, aparentemente bem até Março de 2013, data em que inicia queixas de dor localizada à mastóide direita associada a sinais inflamatórios retroauriculares. Assumindo-se um processo infeccioso como causa do quadro supracitado foram realizados diversos cursos de terapêutica antibiótica sem efeito significativo. Por persistência do quadro clínico e após internamento noutra instituição a doente foi encaminhada para a consulta de ORL do HSM, tendo realizado TC dos ouvidos previamente. Esta evidenciou sinais de mastoidite coalescente à direita, com erosão da cortical externa e posterior, sem alterações da caixa do tímpano.

Doente previamente saudável sem antecedentes pessoais relevantes, sem qualquer medicação prévia para além da antibioterapia referida, sem alergias conhecidas e sem antecedentes cirúrgicos.



Imagem 1

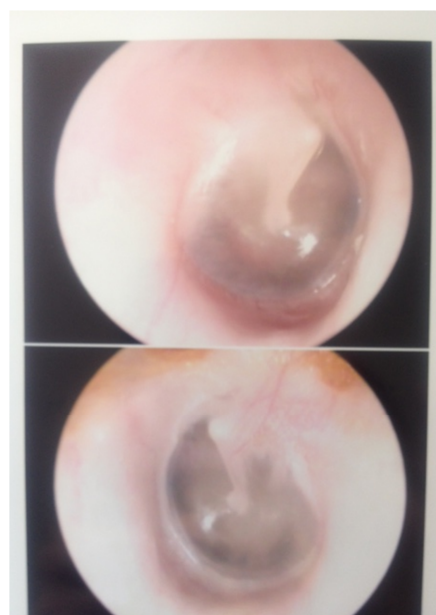


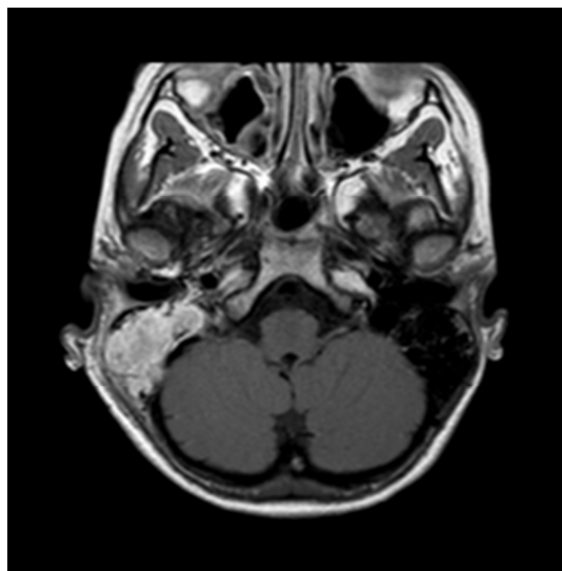
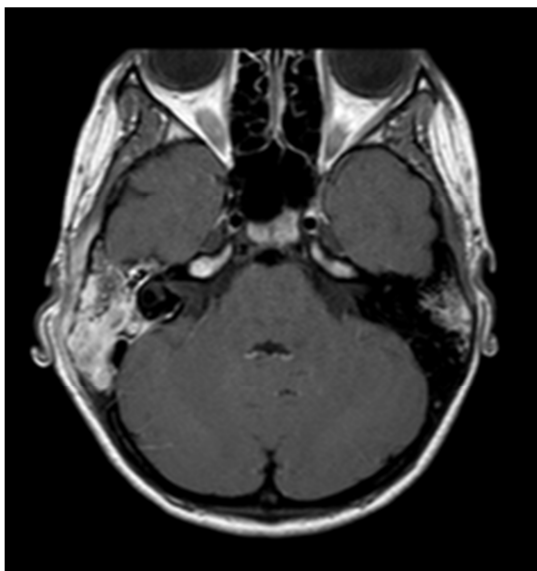
Imagem 2 – Otoendoscopia do ouvido direito (cima) e ouvido esquerdo (baixo) à data da 1ª consulta

Em Maio de 2013 a doente é observada em consulta de ORL do HSM tendo mantido as queixas referidas anteriormente. À observação objectivaram-se tumefacções nodulares ligeiramente ruborizadas ao nível da ponta da mastóide direita, móveis, não aderentes e dolorosas à palpação (Imagem 1). Ao nível do ponto antral destacava-se hiperémia e dor franca à palpação.

Na otoendoscopia (Imagem 2) ambos os ouvidos apresentavam membrana timpânica íntegra, posição neutra, caixa do tímpano pneumatizada com discreta hiperémia da mucosa perceptível à transparência no ouvido direito. A acumetria objectivou Rinne positivo bilateral e Weber indiferente. O timpanograma era de tipo A normal. Evidenciou-se permeabilidade nasal mantida bilateralmente na rinoscopia anterior. A cavidade oral e orofaringe não apresentavam alterações. Palparam-se adenopatias jugulodigástricas de características inflamatórias, a de maior eixo de cerca de 2 cm e não dolorosa ao nível da cadeia jugular interna direita. A audiometria não apresentou alterações relevantes. Analiticamente, destacava-se apenas uma PCR de 6,3 mg/dL e uma ligeira trombocitose de 465 000 plaquetas. Encontrava-se apirética e sem outras alterações ao exame objetivo.

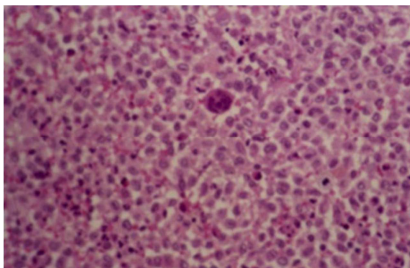
Requisitou-se assim uma avaliação imagiológica por RM (Imagens 3 e 4) que revelou processo inflamatório atípico com lesão centrada à mastóide direita com destruição óssea e sinais inflamatórios associados.

Assim, neste contexto clínico enquadrado nos dados imagiológicos de TC e RM assumiu-se uma etiologia distinta de um processo infeccioso, tendo-se colocado as hipóteses diagnósticas de um processo inflamatório atípico possivelmente no contexto de uma tuberculose ou uma Histiocitose de Células de Langerhans.

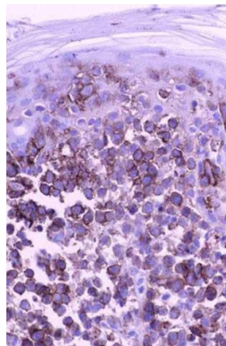


**Imagem 3 e 4 – Ressonância Magnética craniana a evidenciar lesão da mastóide direita com destruição óssea e sinais inflamatórios associados.**

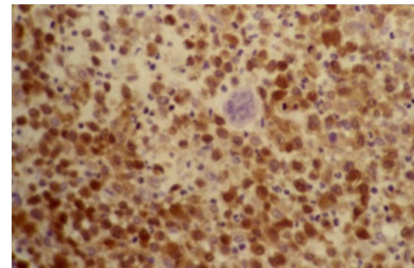
Decidiu-se realizar biópsia excisional para esclarecimento da etiologia do processo inflamatório que foi realizada a 27 de Maio de 2013. Confirmou-se assim a hipótese diagnóstica de Histiocitose de Células de Langerhans (Granuloma Eosinofílico) histologicamente definido pela observação de proliferação de células de aspecto histiocitário dispostas em toalha e com citoplasma eosinófilo de limites mal definidos e núcleos ovais, irregulares e com fendas nucleares, acompanhada de intenso infiltrado de eosinófilos que formam agregados. No estudo Imunohistoquímico concomitante as células revelaram positividade para pS100 e CD1a, dados que confirmam o diagnóstico inequívoco de HCL (Imagens 5, 6 e 7).



**Imagem 5 – Microfotografia de Célula de Langerhans típica com coloração hematoxilina-eosina.**



**Imagem 6 – Imunohistoquímica de células positivas para antígeno de superfície CD1a**



**Imagem 7 – Células positivas para proteína s100 no citoplasma através de técnicas Imunohistoquímicas**

Decide-se proceder a mastoidectomia simples (Imagens 8 e 9) no dia 30 de Maio de 2013. Por identificação intraoperatória de fístula de líquido ao nível da fossa posterior foi impossível excisar-se toda a lesão, permanecendo vestígios da mesma.



**Imagem 8**

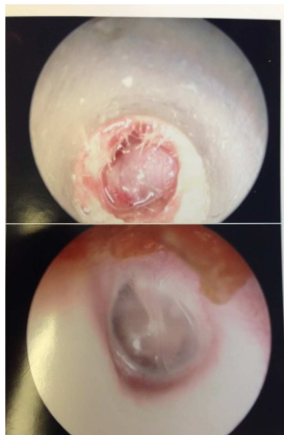


**Imagem 9**

Reavaliada em Junho de 2013 apresentando-se sem queixas no pós operatório.

Realiza estudo cintigráfico ósseo para despiste de outras lesões de Histiocitose de células de Langerhans que revelou halo hiperfixante na região mastoideia direita com pequeno foco hipercaptante na topografia da articulação temporo-mandibular direita, admitindo-se também ligeiro aumento de fixação do radiofármaco, embora pouco evidente, ao nível da região mastoideia esquerda. Relativamente ao restante esqueleto não foram identificadas alterações.

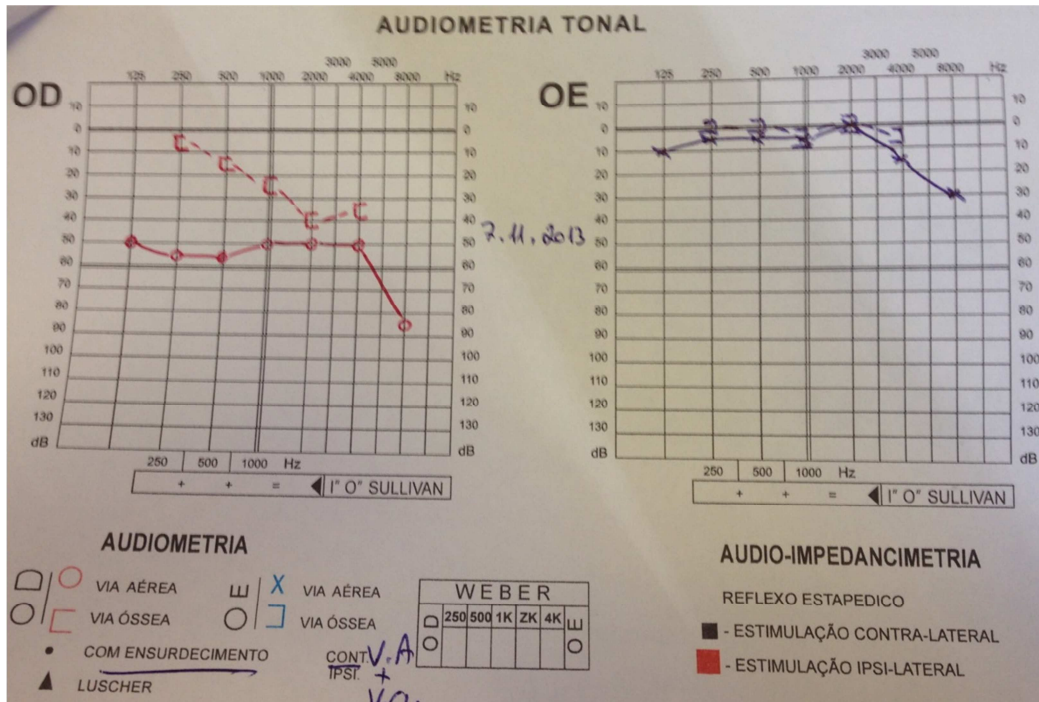
A doente manteve-se clinicamente bem até Outubro de 2013 quando desenvolve otorreia e dor retroauricular à direita. Transitoriamente a acompanhar este quadro existiu também uma história de vertigem que terá persistido durante uma semana. À observação destacava-se pólipos no CAE direito com ocupação de todo o diâmetro do mesmo, otorreia esbranquiçada a revestir o CAE direito e hiperémia ao nível da parede



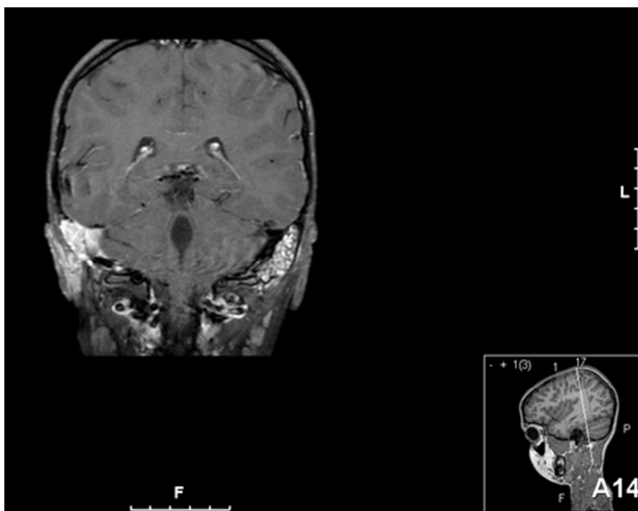
**Imagem 10 -  
Otoendoscopia do  
ouvido direito  
(cima) e ouvido  
esquerdo (baixo)**

ântero-superior do mesmo com dor aquando da aspiração (Imagem 10). Ao nível do ouvido esquerdo observaram-se sinais de otite serosa. À palpação do pescoço detectaram-se múltiplas adenopatias de características inflamatórias látero cervicais direitas. Na acumetria Rinne negativo bilateralmente e Weber lateralizado à direita. Na audiometria (Imagem 11) o ouvido esquerdo encontrava-se normal em todas as frequências excepto nos 8000 Hz (30 dB) e o ouvido direito evidenciou uma hipoacúsia de condução pura nas frequências graves e médias e mista nas frequências agudas. O timpanograma era de tipo A normal. Procedeu-se à biópsia do pólipo, sem excisão total por dor, que evidenciou Granuloma Eosinofílico. Após reavaliação imagiológica por TC e RM (Imagens 12 e 13) dos ouvidos

objectiva-se extensa destruição óssea temporal direita com extensão do processo à articulação temporo-mandibular e lesões semelhantes mas menos extensas na mastóide esquerda.



**Imagem 11 – Audiograma tonal simples**



**Imagens 12 e 13 – Ressonância Magnética craniana com evidência de lesão mastoideia bilateral, mais significativa à direita.**

Deste modo, pela recorrência da doença com envolvimento da articulação temporo-mandibular e extensão do processo à mastóide contralateral a doente foi encaminhada para o serviço de pediatria do IPO de Lisboa em Novembro de 2013 onde inicia protocolo terapêutico de acordo com o estudo internacional LCH IV da Histiocyte Society. À data deste relatório a doente encontrava-se no curso inicial de tratamento relativo ao grupo 3 (Doença Óssea Multifocal; Local Especial; lesões SNC) do LCH IV, especificamente na terceira semana de prednisolona oral 40mg/m<sup>2</sup> por dia (3 doses) e vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus no dia 1 de cada semana. Desde muito cedo após a instauração da terapêutica referida (desde a 1<sup>a</sup> semana de terapêutica) a doente evidenciou melhoria clínica com remissão de toda a sintomatologia até à data (Março 2014). A hipoacusia que apresentou aquando da recorrência da doença foi transitória, recuperando a acuidade auditiva normal. Analiticamente a doente nunca apresentou alterações para além das referidas previamente, incluindo hemograma e leucograma, enzimologia hepática e função renal. As radiografias de tórax também nunca revelaram alterações.

## Discussão

A classificação do espectro de patologias histiocíticas idiopáticas tem sofrido profundas alterações ao longo dos últimos 50 anos. Diversas patologias como a doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian e doença Hashimoto-Pritzker incluem-se hoje na classificação de Histiocitose de Células de Langerhans tal como o Granuloma Eosinofílico por se saber actualmente que estas patologias constituem a mesma entidade, diferindo apenas no espectro de gravidade. No extremo de maior gravidade temos a doença de Letterer-Siwe que se apresenta de forma aguda e disseminada com alta probabilidade de ser fulminante. No extremo oposto temos o Granuloma Eosinofílico, frequentemente indolente e com evolução crónica marcada muitas vezes por lesões isoladas ou disseminadas em pequeno número no tecido ósseo ou outros tecidos. A doença de Hand-Schüller-Christian é uma patologia de gravidade intermédia entre as referidas, caracterizada por um envolvimento multifocal, crónico e classicamente associado à tríade de *Diabetes Insipidus*, proptose e lesões ósseas líticas. A doença de Hashimoto-Pritzker é uma forma congénita muito rara em que ocorre uma regressão espontânea da doença<sup>[3]</sup>.

Foi ainda utilizado o termo Histiocitose X que já englobava estes síndromes mas ainda sem haver qualquer entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da mesma. Posteriormente, a melhor compreensão das células envolvidas na patogenia da doença levou a que o termo Histiocitose de Células de Langerhans começasse a ser utilizado em homenagem a Paul Langerhans que em 1868 identificou as células dendríticas epidérmicas implicadas actualmente na génese das células patológicas<sup>[4,5]</sup>.

Hoje em dia a classificação mais importante de patologias histiocíticas é a elaborada pela Histiocyte Society (Tabela 1) que divide as mesmas em 3 categorias: as associadas a células dendríticas (na qual se inclui a HCL); associadas a macrófagos; e os síndromes neoplásicos<sup>[4]</sup>.

Class	Syndromes
Dendritic-cell related	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Langerhans cell histiocytosis</li> <li>▪ Xanthogranuloma</li> </ul>
Macrophage related	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HLH, genetic or sporadic</li> <li>▪ SHML</li> </ul>
Malignant disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monocyte related, monocytic leukemia</li> <li>▪ Dendritic-cell related</li> <li>▪ Localized or macrophage related</li> <li>▪ Disseminated (malignant histiocytosis)</li> </ul>

**Tabela 1**

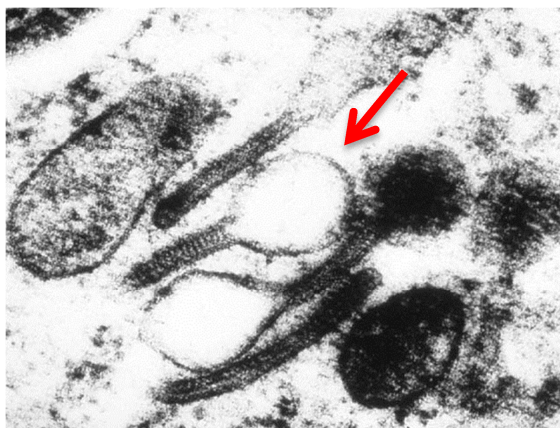
Existe ainda a classificação dos síndromes histiocíticos na população pediátrica proposta pela OMS (Tabela 2) que divide os mesmos em 3 classes: classe 1 – HCL; classe 2 – síndromes histiocíticos que não a HCL e sem comportamento neoplásico; classe 3 – síndromes histiocíticos malignos<sup>[6]</sup>.

Class	Syndromes
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Langerhans cell histiocytosis</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histiocytosis of mononuclear phagocytes other than Langerhans cells</li> <li>▪ Familial and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)</li> <li>▪ Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML), Rosai-Dorfman disease</li> <li>▪ Juvenile xanthogranuloma (JXG)</li> <li>▪ Reticulohistiocytoma</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malignant histiocytic disorders</li> <li>▪ Acute monocytic leukemia (FAB M5)</li> <li>▪ Malignant histiocytosis</li> <li>▪ True histiocytic lymphoma</li> </ul>

**Tabela 2**

A doente em causa, por apresentar uma HCL, enquadra-se em termos classificativos na classe I da OMS e à luz da classificação proposta pela Histiocyte Society classifica-se como uma histiocitose relacionada com células dendríticas.

O diagnóstico definitivo é sempre feito através de exame anátomo-patológico, associado a técnicas de Imunohistoquímica<sup>[7]</sup>. A análise morfológica é capaz de fornecer um diagnóstico presuntivo, mas para um diagnóstico mais sensível é necessária a detecção de pelo menos 2 dos seguintes marcadores associados a alterações da morfologia celular: Adenosinatrifosfato, proteína S100, alfa-D-manosidase e *ATPase lectina peanut*. Para um diagnóstico definitivo é necessária a presença não apenas das alterações morfológicas celulares mas também de estruturas patognomónicas de HCL na electromicroscopia denominadas de grânulos de Birbeck (detectados por visualização directa ou pela positividade de langerina (CD207) que confirma a sua presença) ou a positividade do antígeno CD1a nas células das lesões. Os grânulos de Birbeck (Imagem 14, seta vermelha) são o produto da internalização dos complexos originados dos antígenos da membrana celular e correspondentes anticorpos, apresentando uma morfologia em raquete muito característica e patognomónica de HCL. O antígeno CD1a pode ser detectado nos tecidos embebidos em parafina. A *ATPase lectina peanut* e a alfa-D-manosidase são positivas no retículo dendrítico<sup>[8,9,10]</sup>.



**Imagem 14**

A histopatologia da HCL é dependente do tempo de evolução e localização das lesões, no entanto é independente da gravidade da doença<sup>[11]</sup>.

No início do curso da doença, histologicamente, as lesões tendem a apresentar aglomerados de células patológicas de Langerhans, de células intermediárias, macrófagos, linfócitos T e histiócitos gigantes. Em termos de actividade mitótica geralmente existem cerca de 0-23 figuras mitóticas por cada campo x10<sup>[12]</sup>. Células gigantes multinucleadas são comuns e algumas exibem fagocitose. As lesões podem incluir eosinófilos, células necróticas e células de histiocitose de Langerhans. Com o tempo a celularidade e o número de células de histiocitose de Langerhans diminui,

sendo que o número de macrófagos e de fibrose tende a aumentar à medida que o infiltrado destrói as células epiteliais.

As células apresentam habitualmente cerca de 12  $\mu\text{m}$  de diâmetro com um citoplasma moderadamente abundante. O núcleo apresenta geralmente um tamanho médio com morfologia “em dobra”, indentado ou lobulado com cromatina vesicular com 1-3 nucléolos e um alongado entalhe central produzindo uma aparência de grão de café<sup>[13,14,15]</sup>.

A histopatologia da HCL, embora fundamental para o diagnóstico, não parece estar relacionada directamente com o prognóstico da doença. Agregados de células de Langerhans são também observados noutras patologias tais como os linfomas (ex. Linfoma de Hodgkin). Contudo, nestes casos estas alterações são secundárias e regridem com o controlo da doença primária<sup>[5,16]</sup>.

Nesta doente, para além das alterações morfológicas evidenciadas, foi também objetivada a positividade do antígeno CD1a e a presença da proteína S100, dados suficientes para um diagnóstico definitivo de HCL.

O grupo da Histiocyte Society no mais recente estudo internacional LCH IV<sup>[17]</sup> procura estadiar a doença ao dividir os doentes em grupos com base nos órgãos e sistemas afectados para a aplicação de estratégias terapêuticas seleccionadas. Este estudo propõe que o envolvimento de alguns órgãos seja considerado de especial gravidade por condicionarem maior risco de complicações e pior prognóstico da doença, tais como o SNC, processo odontóide, vértebras com extensão da lesão aos tecidos moles circundantes, etc. Propõe também uma estratificação do risco conforme os locais afectados (ver anexo).

Inicialmente a doente apresentou-se com um quadro inflamatório localizado à região mastoideia direita, com dor franca, rubor, calor e edema persistentes, enquadrado num contexto de otite média e posteriormente numa mastoidite subaguda. De facto, estes são os principais diagnósticos diferenciais na HCL que afeta o ouvido e/ou mastóide. No seguimento desta hipótese diagnóstica a doente fez múltiplos cursos de antibioterapia desde o início do quadro clínico, sem melhoria significativa. A

refracteriedade à antibioterapia é assim um dos fatores que devem fazer o médico pensar noutra etiologia e aprofundar a investigação diagnóstica. Numa segunda instância terão que se considerar também outras hipóteses diagnósticas, nomeadamente as doenças linfoproliferativas, Granulomatose de Wegener e rabdomiossarcoma.

Na afecção da mastóide e do ouvido pela HCL é também frequente uma otorreia crónica de aspecto seroso nos quadros mais prolongados. No caso reportado a otorreia apresentou-se como parte do quadro de recorrência da doença após um período de cerca de 5 meses de remissão pós mastoidectomia.

No contexto de doença mais agressiva e na ausência de terapêutica, estão descritos casos de hipoacusia permanente, secundária à invasão e destruição do ouvido médio e/ou interno pelas lesões originadas na mastóide ou lesões primárias do próprio ouvido.

À observação inicial, esta doente não apresentava alterações da acuidade auditiva que são comuns nos processos infecciosos que envolvem o ouvido, sugerindo que o foco lesional não se encontrava no ouvido médio e/ou interno e que não haveria atingimento significativo dos mesmos.

A investigação inicial passa por um estudo imagiológico, que nos casos de HCL com envolvimento dos ossos do crânio, será melhor caracterizada através de RM, sobretudo na avaliação dos tecidos moles. Esta técnica permite identificar lesões que por vezes podem ser indetectáveis a outros métodos tais como a TC (exceptuando na HCL com envolvimento pulmonar, mais frequente no adulto, na qual a TC torácica constitui o melhor instrumento para avaliar a presença de quistos ou infiltrado micronodular). Classicamente, o aspecto característico observado é o de lesões líticas com um padrão “punched-out” sem evidência de reacção periosteal ou esclerose marginal (Imagens 15 e 16).



### Imagens 15 e 16 (imagens ilustrativas sem relação com o caso reportado)

A cintigrafia óssea é também uma ferramenta de extrema importância na avaliação da extensão das lesões e sua identificação noutras regiões. Nesta doente, a cintigrafia com utilização do radionucleótido tecnécio-99m polifosfato evidenciou paralelamente captação de contraste na mastóide contralateral, ainda que em menor extensão do que à direita. De destacar que este exame é a melhor ferramenta para a avaliação de recorrência da doença e para a detecção de novos focos noutras regiões<sup>[18]</sup>.

Nesta fase, perante este foco lesional na mastóide contralateral, ainda que em menor grau, e na sequência da recorrência da doença no ouvido direito cerca de 5 meses após a mastoidectomia o prognóstico e a abordagem terapêutica da doente assumiram outra dimensão como veremos adiante. Na recorrência referida a doente para além da dor localizada à mastóide apresentava também uma otorreia homolateral. À observação destacava-se a presença de um pólipso no CAE direito que foi posteriormente biopsado, sendo assim confirmada a recorrência da doença após exame anátomo-patológico.

Não foram detectados mais focos da doença, embora esta possa afetar múltiplos tecidos.

Os órgãos e tecidos mais frequentemente envolvidos são o osso (com predomínio dos ossos do crânio e dos ossos longos), pele, gânglios linfáticos, medula óssea, eixo hipotálamo-hipófise, baço, fígado e trato GI<sup>[19]</sup>.

As lesões ósseas podem ser contituídas por um agregado de eosinófilos, histiócitos gigantes multinucleados, havendo por vezes evidência de necrose e/ou

hemorragia. O termo Granuloma Eosinofílico era usado para descrever lesões ósseas isoladas de HCL, como referido anteriormente. Embora se tenham reconhecido diversos padrões histológicos relativos à organização das células patológicas no interior das lesões (ex. padrão sinusoidal vs granulomatoso epitelial vs obliterativo) não foi demonstrada a implicação dos mesmos no prognóstico da doença.

O envolvimento cutâneo pode ser isolado ou no contexto de doença generalizada. Existem casos documentados de HCL cutânea sob a forma de agregados de nódulos na derme profunda com regressão espontânea em crianças, denominada de Reticulohistiocitose Congénita auto-limitada. No geral, as lesões cutâneas apresentam um padrão de agregação difusa ou multifocal de células patológicas de Langerhans, localizadas profundamente na derme papilar com destruição da interface epiderme-derme e infiltrado de histiócitos, linfócitos T e eosinófilos<sup>[20]</sup>.

Os gânglios linfáticos e o timo podem estar envolvidos, não apenas no contexto de doença primária, mas também na doença multifocal. Os locais mais comuns são as cadeias cervicais, inguinais, axilares, mediastinais e retroperitoneais<sup>[21,22]</sup>. Nesta doente, as adenopatias detectadas a nível cervical foram enquadradas no contexto inflamatório da doença primária da mastóide, visto que acompanhavam a recorrência da mesma e regrediram com o passar do tempo.

A medula óssea pode ser normal ou estar altamente envolvida. As lesões desta podem ser focais, com infiltrado patológico de células de Langerhans, ou conter neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, células multinucleadas e fibrose.

O envolvimento pulmonar é mais frequente no adulto (sobretudo se existir história de tabagismo) e ocorre em cerca de 20-40 % de todos os doentes. Pequenos quistos podem coalescer e romper para a cavidade pleural condicionando um pneumotórax<sup>[23,24]</sup>.

O envolvimento do SNC, incluindo a hipófise, é geralmente parte integrante do quadro de doença multissistémica e raramente o local da doença primária focal. O local mais comumente afectado é o eixo hipotálamo-hipófise, o que resulta num quadro de *Diabetes Insipidus* em 10-50 % dos doentes. Classicamente, a *Diabetes Insipidus* faz parte da tríade da doença de Hand-Schüller-Christian antigamente descrita, a par com proptose e lesões ósseas líticas. O cerebelo, substância branca, gânglios da base e a protuberância também podem estar envolvidos<sup>[25]</sup>.

O envolvimento do lobo temporal também está descrito, manifestando-se como uma doença degenerativa similar a um síndrome paraneoplásico<sup>[26]</sup>. As alterações neurodegenerativas podem verificar-se antes, durante ou após o diagnóstico de histiocitose. As manifestações incluem disfunção cerebelar e piramidal, anomalias hormonais, ataxia, espasticidade e perturbação cognitiva. Na RM encontram-se alterações na substância branca cerebelar, tronco cerebral, gânglios da base e substância branca cerebral. O envolvimento da hipófise anterior é relativamente pouco comum. Quando ocorre pode resultar num quadro de défice de hormona de crescimento ou mais raramente num pan-hipopituitarismo<sup>[27]</sup>.

A HCL pode atingir o fígado e o baço, sendo o seu envolvimento isolado raro, e mais comum a sua afecção no contexto de doença multissistémica. Colangite esclerosante pode ser identificada, mesmo na ausência de células patológicas de Langerhans. A infiltração hepática pode resultar em enzimologia hepática elevada, icterícia, perturbações da coagulação e hipoalbuminémia.

O envolvimento do trato GI é provavelmente mais comum do que se reconhece clinicamente. Lesões no estômago, intestino delgado, colon e recto estão descritas<sup>[28]</sup>. A fisiopatologia decorre da substituição da *lamina propria* e submucosa por atrofia glandular, mucosa e possivelmente vilosa. Clinicamente, a doença pode apresentar-se por diarreia e hemorragia digestiva. O envolvimento do pâncreas é raro<sup>[29]</sup>.

A HCL raramente atinge as estruturas intraoculares, embora estejam descritos casos de afecção isoladas das mesmas<sup>[30]</sup>. As lesões líticas da órbita e a extensão aos tecidos moles pode resultar em proptose. Ptose e atrofia optica raramente ocorrem.

Nos doentes com HCL e envolvimento hematopoiético a infiltração por células de Langerhans nem sempre é evidente, sendo comuns outras anormalidades que incluem rácio anormal M:E, hiperplasia e displasia de megacariócitos, incluindo megacariócitos mononucleados e bilobares e megacariócitos paratrabeculares e agrupamentos dos mesmos, resquícios de neutrófilos nos megacariócitos (emperipolise), aumento do número de macrófagos, hemofagocitose e mielofibrose<sup>[31]</sup>.

## Tratamento

A Histiocitose de Células de Langerhans, em virtude da sua raridade, do incompleto entendimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e da inexistência de uma terapêutica específica, não tem uma abordagem terapêutica linear, necessitando de mais estudos na tentativa de se determinar o papel exato da cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Não foi ainda estabelecido um consenso no que concerne o melhor tratamento para a HCL. Idealmente o tratamento deveria ser guiado e adaptado ao tipo específico das células de Langerhans patológicas, no entanto, não existem dados suficientes até à data para se chegar a um tratamento específico para a HCL.

A grande variabilidade de evolução da doença, incluindo o facto de que 10-20 % dos doentes apresentam regressão espontânea, dificultam a comparação dos efeitos das terapêuticas não específicas. Diversos agentes farmacológicos, incluindo alguns citostáticos, mostraram-se eficazes no tratamento.

Alguns autores sugerem que o tratamento da HCL deve ser conservador e limitar-se aos doentes com sintomas constitucionais tais como dor, febre, anorexia e falência de órgão ou sistema<sup>[32]</sup>. O tratamento deve também ter em conta os factores prognósticos do doente tais como a idade, extensão da doença, locais e tecidos envolvidos e complicações, como veremos adiante. Por exemplo, relativamente a uma lesão óssea isolada, a biópsia simples e curetagem constituem formas de tratamento aceitáveis e por vezes muito eficazes. De facto, nesta doente foi esta a abordagem inicial na medida em que se estava perante uma lesão isolada, confinada à mastóide, com elevada probabilidade de excisão completa da lesão. No entanto, pela constatação intra-operatória de fístula de líquido na fossa posterior não foi possível proceder à recessão total da lesão. Ainda assim a doente teve uma boa resposta clínica, mantendo-se assintomática durante cerca de 5 meses.

Após este período, a recorrência da doença com novo foco na mastóide contralateral modificou de forma importante a abordagem terapêutica. Perante uma lesão óssea isolada e imagiologicamente caracterizada como sendo confinada à mastóide (RM) é legítimo adoptar-se uma terapêutica local com intuito curativo como foi o caso da mastoidectomia simples realizada. No entanto, a partir do momento em que se objectiva a recorrência da doença com um processo osteolítico alargado que passou a atingir a articulação temporo-mandibular e sobretudo a detecção de lesões semelhantes

na mastóide contralateral com confirmação anátomo-patológica de HCL, a abordagem terapêutica foi reavaliada, havendo a partir desse momento indicação para terapêutica sistémica. Clinicamente esta fase de recorrência da doença manifestou-se por um quadro de otorreia e otalgia associados a um pólipó no CAE direito, cuja biópsia revelou tratar-se de facto de HCL, acompanhado de vertigem, que sugere o envolvimento dos canais semicirculares, embora transitório (1 semana) até a componente central compensar a disfunção vestibular.

O objetivo da terapêutica na histiocitose é o de aliviar os sintomas e prevenir complicações da doença. Na doença limitada a um tecido a terapêutica local é equacionada, com excepções consoante o tecido envolvido.

A Histiocyte Society é o grupo mais dedicado ao estudo da terapêutica da HCL. Actualmente encontra-se a decorrer o estudo internacional LCH IV multicêntrico que inclui um número muito substancial de doentes nos diversos países envolvidos.

Como já foi referido a Histiocyte Society divide clinicamente os doentes em 2 grandes grupos (Tabela 3) com implicação na abordagem terapêutica.

<b>Single System LCH (SS-LCH)</b>	<b>One organ/system involved (uni- or multifocal):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone: unifocal (single bone) or multifocal (&gt;1 bone)</li> <li>• Skin</li> <li>• Lymph node (not the draining lymph node of another LCH lesion)</li> <li>• Lungs</li> <li>• Hypothalamic-pituitary / Central nervous system</li> <li>• Other (e.g. thyroid, thymus)</li> </ul>
<b>Multisystem LCH (MS-LCH)</b>	<b>Two or more organs/systems involved</b> With or without involvement of "Risk Organs"

**Tabela 3**

No entanto, existem algumas particularidades relativamente a esta classificação, nomeadamente o envolvimento de determinados locais anatómicos que estão intrinsecamente associados a um maior risco de complicações e pior prognóstico, pelo que constituem indicação para terapia sistémica quando estão presentes (Tabela 4).

- **SS-LCH with “CNS-risk” lesions**
- **SS-LCH with multifocal bone lesions (MFB)**
- **SS-LCH with “special site” lesions**
- **MS-LCH with/without involvement of “risk organs”**

#### **Tabela 4**

Nesta doente em particular, a classificação em termos de sistemas envolvidos classifica-se como uma SS-LCH (Single System Langerhans Cell Histiocytosis) visto que os locais atingidos fazem parte do mesmo sistema, nomeadamente o tecido ósseo. Contudo, estudos recentes sugerem que o envolvimento dos ossos da base do crânio está relacionado com um risco aumentado para lesões do SNC. Pode ainda considerar-se a classificação em termos de uma doença óssea multifocal. Deste modo, em ambas as perspectivas, a abordagem actualmente preconizada para estes casos é a mesma que se tem perante uma doença classificada como multissistémica (MS-LCH). Em anexo apresentam-se as considerações acerca dos órgãos considerados de alto risco e as lesões “special site”.

A terapêutica mais eficaz de acordo com os estudos realizados é uma terapêutica combinada que associa diversos agentes tais como corticosteróides e agentes quimioterápicos. Não está definida uma duração padrão para a terapia. Nalguns estudos os doentes são estratificados de acordo com os fatores de risco. Em muitos estudos uma combinação de arabinosido citarabino (Ara-C), vincristina e prednisolona é utilizada nos doentes com disfunção de órgão.

Uma abordagem organizada à HCL foi bem sucedida a nível internacional através do protocolo da Histiocyte Society’s Langerhans cell histiocytosis.

À data deste relatório a doente encontrava-se no curso inicial de tratamento relativo ao grupo 3 (Doença Óssea Multifocal; Local Especial; lesões SNC) do LCH IV, especificamente na terceira semana de prednisolona oral 40mg/m<sup>2</sup> por dia (3 doses) e vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus no dia 1 de cada semana. Precocemente após a

instauração da terapêutica referida (cerca de 2 semanas) a doente evidenciou melhoria clínica com remissão de toda a sintomatologia até à data (Março 2014).

Os diversos estudos realizados pela Histiocyte Society levaram à elaboração das guidelines que actualmente guiam a terapêutica dos doentes incluídos nos estudos a nível internacional. Estas preconizam uma duração da terapêutica de 12 meses, após os quais se inicia o seguimento com base em critérios definidos (Imagens 17, 18 e 19). A prednisolona e a vinblastina são os fármacos mais estudados e com maior eficácia comprovada associada a efeitos secundários reduzidos. Secundariamente, a 6-mercaptopurina pode ser incluída como terapêutica de manutenção em casos seleccionados após os dois cursos iniciais de tratamento.

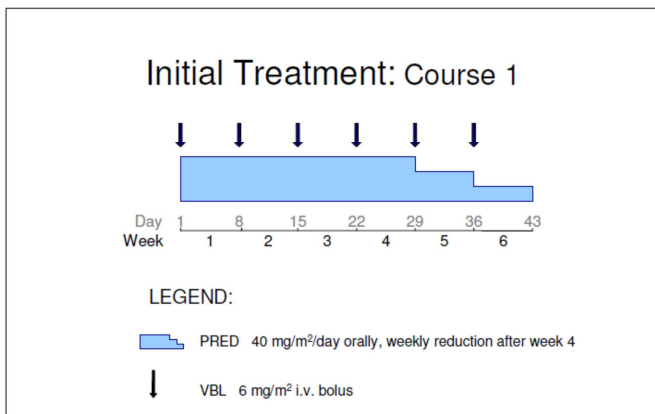


Imagem 17

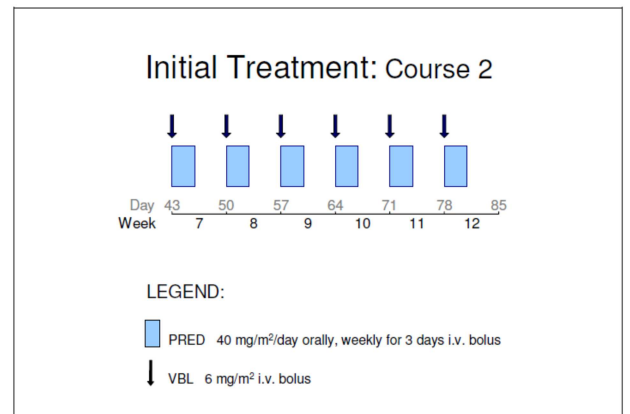


Imagem 18

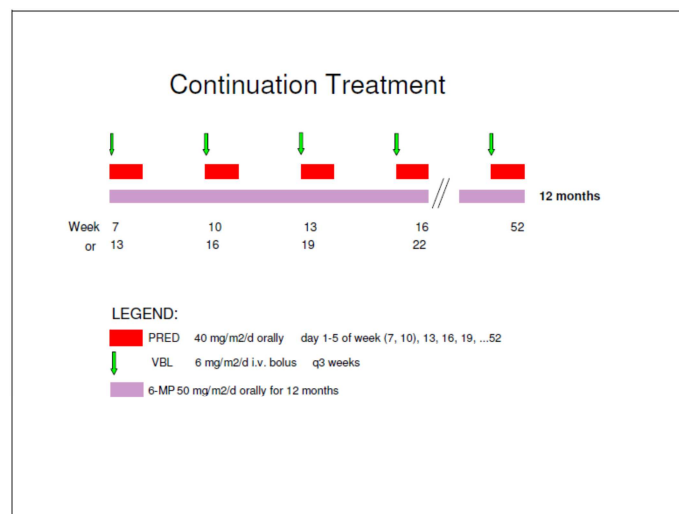


Imagem 19

Quando os doentes não apresentam uma resposta inicial (até às 6 semanas) à vinblastina, corticosteróides, metotrexato, 6-mercaptopurina e etoposido deve-se pensar em terapêuticas alternativas. Quimioterapia citotóxica frequentemente necessita de ser administrada nestes casos. A resposta dos doentes é avaliada segundo critérios propostos pela Histiocyte Society (ver em anexo).

Alguns agentes têm vindo a ser estudados para utilização em monoterapia.

Análogos de purinas apresentam actividade no tratamento da HCL tais como o 2-clorodeoxiadenosina (2CdA; cladribina (Leustatin)) e o 2-deoxicoformicina (2CDF; pentostatina (Nipent)) são os agentes mais promissores, no entanto necessitam de mais estudos.

A ciclosporina (agente imunossupressor) tem vindo também a ser estudada como agente isolado e como complemento aos esquemas supracitados, embora não existam estudos suficientes para comprovar a sua real eficácia e perfil de efeitos secundários. Outros agentes que se encontram em estudo com potencial no tratamento da HCL são: INF-alfa, talidomida, anticorpos monoclonais com acção contra os epitopos CD1a, imunoglobulina IV, terapia mieloablativa e transplante medula óssea ou de células estaminais.

O tratamento da doença óssea multifocal resistente ou recorrente é complicado. As células de Langerhans são capazes de libertar citocinas, que são potentes ativadores dos osteoclastos, resultando então em lesões líticas frequentemente observadas na HCL. Nalguns doentes a terapia com bifosfonatos pode induzir alguma resposta na estabilização da doença.

A gravidade da doença recorrente frequentemente é determinante na escolha da melhor terapêutica. Por exemplo a recorrência de lesões ósseas isoladas muitas vezes é tratada com AINE's ou injeções intralesionais de corticoesteróides.

Quando as lesões ósseas são múltiplas e causam morbidade clinicamente significativa a terapêutica sistémica é útil. Nessas circunstâncias os doentes geralmente respondem aos mesmos fármacos a que responderam previamente tais como a vinblastina e/ou corticosteróides. A recorrência extensa que envolve a pele, incluindo as regiões perianal e vulvar, frequentemente necessita de quimioterapia sistémica.

A necessidade de se desenvolverem tratamentos e estratégias preventivas da progressiva fibrose pulmonar, colangite esclerosante, fibrose hepática e envolvimento do SNC com padrão neurodegenerativo é imensa. Estudos adicionais acerca da capacidade antifibrótica de agentes com o 2CdA ou inibidores específicos de fibrose podem melhorar os resultados no que diz respeito a este tipo de complicações.

A radioterapia também é eficaz na HCL com resultados positivos no controlo local de lesões únicas ou metástases, que podem ocorrer em áreas críticas ou causar danos permanentes.

### **Complicações**

Os doentes com HCL, especialmente aqueles com envolvimento multissistémico ou envolvimento ósseo multifocal recorrente, apresentam um risco significativo de desenvolverem sequelas da doença e/ou da terapêutica.

Estima-se que cerca de metade dos doentes apresentam em determinado momento um efeito tardio significativo, portanto é de extrema importância o seguimento a longo termo.

Num estudo de cerca de 40 doentes seguidos durante 16 anos 51 % apresentaram sequelas tardias. Aqueles com doença multissistémica apresentam o maior risco, com uma taxa de 19 % de sequelas envolvendo o SNC<sup>[33]</sup>.

Alguns dos efeitos tardios mais importantes que envolvem o SNC incluem a *Diabetes Insipidus* e alterações no eixo hipotálamo-hipófise. Clinicamente levam a alterações no crescimento e falha na maturidade sexual.

Outros efeitos tardios incluem patologia ortopédica (em especial da coluna vertebral), patologia dentária com perda de dentes e massas maxilares, hipoacúsia por envolvimento da mastóide e ouvido médio (com necessidade de implante coclear) e cicatrizes cutâneas nas áreas da pele envolvidas.

Nos doentes que desenvolvem fibrose pulmonar ou hepática a progressão da doença dita muitas vezes a necessidade de transplante.

Parece haver uma susceptibilidade aumentada para patologia pulmonar associada ao tabagismo nos doentes com HCL.

O envolvimento pulmonar quando ocorre nas crianças pode ser muito extenso e caracterizado por micronódulos e quistos, no entanto, o tratamento adequado resolve e normaliza estas alterações e a função pulmonar.

Patologia neurocognitiva e psicológica é também frequentemente estabelecida.

Doentes com envolvimento neurodegenerativo do SNC muitas vezes apresentam ataxia e descoordenação. Embora o envolvimento e as alterações no SNC se mantenham estáveis durante anos pode haver progressão da doença sem evidência na RM. Histologicamente pode-se detectar evidência de gliose, algum grau de morte neuronal e por vezes áreas de HCL activa. Não existe tratamento definitivo para estas manifestações. A RT não parece trazer benefício.

As sequelas neuropsicológicas da HCL podem ser substanciais. Num estudo com 10 crianças entre 5-17 anos de idade 7 apresentaram alterações em tarefas perceptuais<sup>[34]</sup>. Défices de atenção, velocidade de realização de tarefas, memória de trabalho verbal e memória visual também foram registados.

A proliferação de células de Kupffer pode acompanhar o envolvimento hepático inicial e desenvolver-se subsequentemente colangite esclerosante com fibrose e falência hepática consequentes. O transplante pulmonar e hepático foi bem sucedido em doentes com falência de órgão por progressiva fibrose.

Existem relatos de neoplasias secundárias nos doentes com HCL que incluem leucemias (geralmente leucemia mielóide aguda) causadas por exposição a agentes alquilosantes e, em estudos recentes, ao etoposido. Outras neoplasias incluem carcinoma da tiróide, linfomas e tumores do SNC.

## *Prognóstico e Seguimento*

A localização das lesões e a extensão da doença afectam substancialmente o curso da doença o prognóstico dos doentes.

O envolvimento de órgãos de risco (sistema hematopoiético, fígado, baço, pulmão) no diagnóstico e falência de resposta à terapêutica inicial são factores de mau prognóstico. A reactivação da doença nestes órgãos é relativamente rara. Num estudo esta taxa foi de apenas 2 %<sup>[35]</sup>. O envolvimento de órgãos de risco na reactivação teve um relativo fraco impacto na sobrevivência.

O grau de envolvimento de órgão está correlacionado com o prognóstico da doença.

Apesar da HCL ser passível de causar lesões na coluna vertebral, com colapso assimétrico nalguns casos, geralmente não está associada a sequelas a longo prazo e a deformidade, não estando por isso indicado tratamento cirúrgico agressivo.

A rapidez da resposta à quimioterapia também apresenta valor prognóstico.

A doente em questão apresenta um bom prognóstico por não apresentar falência de órgão nem lesões extraósseas, excluídas pela cintigrafia óssea. Ao exame objetivo a doente nunca apresentou sinais focais ou outras alterações compatíveis com uma afecção do SNC. Analiticamente a doente também não apresentou alterações passíveis de se enquadrarem num envolvimento hematológico. As mesmas análises também nunca revelaram alterações na enzimologia hepática e provas de função renal, descartando à partida uma afecção hepática e renal, respectivamente, no enquadramento da ausência de queixas destes foros. As radiografias de tórax também nunca revelaram alterações susceptíveis de um contexto de afecção pulmonar. Em termos do ouvido a doente não apresenta sequelas com manutenção da acuidade auditiva normal. A resposta à terapêutica fez-se rapidamente e com elevada eficácia o que também constitui um factor de bom prognóstico.

O seguimento é realizado de acordo com os critérios propostos pela Histiocyte Society (ver em anexo).

## Agradecimentos

- Dr.<sup>a</sup> Ana Claro
- Dr.<sup>a</sup> Sandra Agostinho
- Dr.<sup>a</sup> Ana Teixeira (Serviço de Pediatria IPO Lisboa)
- Professor Doutor Óscar Dias

## Referências

1. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev.* Feb 25 2010;[
2. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975-89. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:387-8.
3. Leverkus M, Walczak H, McLellan A, et al. Maturation of dendritic cells leads to up-regulation of cellular FLICE- inhibitory protein and concomitant down-regulation of death ligand- mediated apoptosis. *Blood.* Oct 1 2000;96(7):2628-31.
4. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet.* Jul 4 1987;2(8549):41-2.
5. Neumann MP, Frizzera G. The coexistence of Langerhans' cell granulomatosis and malignant lymphoma may take different forms: report of seven cases with a review of the literature. *Hum Pathol.* Oct 1986;17(10):1060-5.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* Dec 1999;17(12):3835-49.
7. Malone M. The histiocytoses of childhood. *Histopathology.* Aug 1991;19(2):105-19.
8. Krenacs L, Tiszalvicz L, Krenacs T, Boumsell L. Immunohistochemical detection of CD1A antigen in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections with monoclonal antibody O10. *J Pathol.* Oct 1993;171(2):99-104.
9. Emile JF, Wechsler J, Brousse N, et al. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples. *Am J Surg Pathol.* Jun 1995;19(6):636-41.
10. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, Ladisch S. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(6):492-5.
11. Schmitz L, Favara BE. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* Apr 1998;12(2):221-46.
12. Risdall RJ, Dehner LP, Duray P, et al. Histiocytosis X (Langerhans' cell histiocytosis). Prognostic role of histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 1983;107(2):59-63.
13. Favara BE, Steele A. Langerhans cell histiocytosis of lymph nodes: a morphological assessment of 43 biopsies. *Pediatr Pathol Lab Med.* Sep-Oct 1997;17(5):769-87.
14. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* Sep 1997;29(3):157-66.

15. Dehner LP. Morphologic findings in the histiocytic syndromes. *Semin Oncol.* Feb 1991;18(1):8-17.
16. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, et al. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer.* Feb 1 1993;71(3):865-73.
17. Histiocyte Society (LCH IV): <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>
18. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother.* Nov 2005;6(14):2435-41.
19. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, et al. Ear involvement in childhood Langerhans' cell histiocytosis. *Head Neck.* Jan 2000;22(1):42-7.
20. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am.* Apr 1998;12(2):269-86.
21. Motoi M, Helbron D, Kaiserling E, Lennert K. Eosinophilic granuloma of lymph nodes--a variant of histiocytosis X. *Histopathology.* Nov 1980;4(6):585-606.
22. Seyrig F, Emile JF, et al. Thymic involvement in LCH. A survey of 12 cases. Presented at: 21st Annual Meeting of the Histiocyte Society; September 2005; Vancouver, British Columbia, Canada
23. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med.* Jun 29 2000;342(26):1969-78.
24. Ha SY, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. Lung involvement in Langerhans' cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome. *Pediatrics.* Mar 1992;89(3):466-9.
25. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol.* Mar 2000;15(3):150-6.
26. van der Knaap MS, Arts WF, Garbern JY, et al. Cerebellar leukoencephalopathy: most likely histiocytosis-related. *Neurology.* Oct 21 2008;71(17):1361-7.
27. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2000;85(4):1370-6.
28. Nanduri VR, Kelly K, Malone M, et al. Colon involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Oct 1999;29(4):462-6.
29. Yu RC, Attra A, Quinn CM, Krausz T, Chu AC. Multisystem Langerhans' cell histiocytosis with pancreatic involvement. *Gut.* Apr 1993;34(4):570-2.
30. Sikic J, Vukojevic N, Popovic-Suic S, Katusic D. Intraocular histiocytosis in a 12-year-old girl without systemic disease. *Coll Antropol.* 2005;29 Suppl 1:119-21.
31. Galluzzo L, Rosso D, Braier J. Bone marrow histological findings of LCH patients with hematological involvement. Presented at Histiocyte Society 22nd Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina, Oct 2006
32. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, et al. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Arch Dis Child.* Mar 1990;65(3):301-3.
33. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. *Acta Paediatr.* Aug 2005;94(8):1073-84.
34. Gayhed D, van't Hooft I, Laurencikas E. Neurophysiological profiles in children with CNS-LCH. Presented at Histiocyte Society 22nd Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina, Oct 2006.
35. Minkov M, Steiner M, Arico M. Risk organ involvement at reactivation of Langerhans cell histiocytosis (LCH): frequency, course, and outcome. Presented at Histiocyte Society 22nd Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina, Oct 2006.

# Anexos

## Relatório RM (23-05-2013)

RM CE – SO Pediatria

Informação clínica: 8 anos, tumefacção retroauricular direita desde há 4 meses com sinais inflamatórios, sem melhoria pós AB.

Sequências efectuadas:

Cranio - Axial T2 Flair e difusão/mapa ADC, sagital T1 3D após injeção ev de gadolínio (reconstruções axiais e coronais).

Ouvidos – Axiais T1, T2 3D e T1 após injeção ev de gadolínio, coronais T2 e T1 após injeção ev de gadolínio.

Relatório:

Não tivemos acesso ao estudo TC dos ouvidos para análise complementar.

No estudo RM observamos preenchimento coalescente da mastóide direita por tecido lesional isointenso em T1, iso/hiperintenso em T2, sem restrição à difusão da água, com reforço intenso de sinal no estudo pós contraste.

Determina disrupção focal da parede postero-superior do rochedo, com moldagem do lúmen do seio lateral direito (permeável) e discreto reforço de sinal das margens durais adjacentes. O andar médio da base do crânio parece-nos íntegro por RM, não se observando colecções epidurais temporo-basais – na região temporo basal direita, referimos veia cortical bem desenvolvida e com permeabilidade mantida, drenando para o seio sigmóide.

Existe também disrupção cortical óssea da parede externa do rochedo, com extensão das alterações de sinal à escama temporal.

É escasso o espessamento e a alteração de sinal dos planos subcutâneos retroauriculares, estando a parótida homolateral ligeiramente aumentada em relação à contralateral e existindo aumento dimensional marcado de gânglios cervicais adjacentes.

Não existem sinais de labirintite ou de fístula labiríntica, estando íntegras as estruturas do ouvido interno.

Discretas alterações inflamatórias do seio maxilar direito e da mastóide contralateral.

Não se identificam alterações de sinal do parênquima encefálico, nomeadamente edematosas.

Sem reforços anómalos de sinal das leptomeninges intracranianas.

Sulcos corticais e cisternas da base permeáveis.

Sem sinais de hidrocefalia.

Sem desvios medianos.

Conclusão: Lesão centrada à mastóide direita com isosinal em T1 e T2, com reforço pos gadolínio, com aspectos de destruição óssea e alguns sinais inflamatórios associados, a correlacionar com estudo de TC prévios (aos quais não tivemos acesso) e com a otoscopia – processo inflamatório atípico (tuberculose)? granuloma eosinófilo?

## **Relatório RM (08-11-2013)**

RM 1,5 T dos OUVIDOS (I. ORL I)

### **CONTROLO**

RM Ouvidos 23/05/2013, complementado com estudo TC-CE 06/11/2013.

### **INFORMAÇÃO CLÍNICA**

Granuloma eosinofílico da mastoide dta operado em 31/5/2013.

Recidiva, com polipo no CAE + otalgia esq. Patologia bilateral?

### **PROTOCOLO TÉCNICO**

Cortes finos dirigidos aos ouvidos e ângulos ponto-cerebelosos:

Axial T1 FS, T2 DRIVE HR e T1 FS C+; Coronal T1 FS, T2 e T1 FS C+.

Complementados por estudo crânio-encefálico:

Sagital Axial FLAIR; Sagital T1.3D e T1.3D C+.

### **LEITURA E INTERPRETAÇÃO DO EXAME**

Comparativamente ao estudo RM dos Ouvidos prévio, destaca-se:

Aspectos pós-cirúrgicos de mastoidectomia direita por técnica fechada.

Sinais de recidiva do granuloma eosinófilo – informação clínica - a ocupar toda a mastóide, com aumento do envolvimento da cápsula ótica e do canal do ouvido interno, com extensão petroclival e perda do hipersinal dos canais auditivos internos. Observa-se extensão à raiz zigomática e intra-articular da ATM direita, bem como à fenda petroclival, envolvendo parcialmente a artéria carótida interna, sem alteração do seu calibre. Está mantido o seu vazio de sinal traduzindo fluxo. Ligeira extensão epidural adjacente na fossa temporal e ângulo ponto-cerebeloso e ligeiro realce T1 GD paquimeníngeo focal, provavelmente reactivo. A integrar clinicamente. Observa-se opacificação total das células petrosas apicais com realce T1 GD, aspectos que poderão traduzir extensão tumoral ou tecido de granulação.

Granuloma eosinófilo temporal esquerdo a destruir as células escamomastoideias tegmentares com extensão às células acessórias zigomáticas, células mastoideias centrais superiores e apicais anteriores, com envolvimento ósseo do componente articular temporal da ATM, extensão epicraniana retroauricular e auricular superior limitada pelo perióstio, bem como erosão do tegmento mastoideu e extensão epidural têmporo-basal lateral ligeira com realce T1 GD paquimeníngeo. Observa-se opacificação total das restantes células escamomastoideias, acessórias e perilabirínticas, bem como opacificação parcial periférica da cavidade do ouvido médio com realce T1 GD, aspectos que poderão traduzir extensão tumoral ou tecido de granulação. As células petrosas apicais estão livres. Está mantido o hipersinal T2 do labirinto membranoso, sem realces T1 GD anómalos. O canal auditivo interno está íntegro.

Não se observam alterações significativas nas estruturas encefálicas.

Não se identificam realces T1 GD leptomeníngeos anómalos.

Estruturas medianas centradas.

Sistema ventricular de morfologia e dimensões normais.

## **Relatório TC (6-11-2013)**

TOMOGRAFIA OUVIDOS (S. ORL I – Cuidados Intermédios)

### **INFORMAÇÃO CLÍNICA**

Granuloma eosinofílico da mastóide direita operado em Maio passado.

Agora com pólipos CAE direito cuja biópsia revelou mesmo diagnóstico desde há cerca de 1 mês, também com queixas na mastóide esquerda.

### **PROTOCOLO TÉCNICO**

Cortes axiais finos de alta resolução com reconstruções axiais e coronais para cada ouvido.

### **LEITURA E INTERPRETAÇÃO DO EXAME**

Não foram presentes exames TC dos Ouvidos anteriores para estudo comparativo.

TC e RM dos ouvidos embora complementares não permitem análise comparativa.

#### **Ouvido Esquerdo:**

Lesão osteodestrutiva centrada nas células tegmentares laterais com extensão às células zigomáticas e à superfície articular da ATM, bem como às células mastoideias apicais laterais e vertente inferior da escama temporal, com deiscência das corticais adjacentes.

Componente de densidade de partes moles heterogénea da lesão estende-se, ligeiramente, aos tecidos moles retroauriculares adjacentes e epidural póstero-lateral da fossa média do crânio.

Opacificação inespecífica total das restantes células mastoideias e subtotal da cavidade do ouvido médio. Nódulo hipotimpânico e mesotimpânico inferior a condicionar proclividade da membrana timpânica. Espessamento da pars flaccida com parcial apagamento do espaço de Prussak.

#### **Ouvido Direito:**

Granuloma eosinófilo residual/recidivado a condicionar destruição marcada da mastóide, parte petrosa com envolvimento da vertente posterior cápsula ótica com envolvimento dos canais semicirculares, dos aquedutos e do CAI, a poupar a cóclea e o vestíbulo. Erosão das corticais tegmentar lateral e petrosa posterior, com componente de densidade de partes moles epidural adjacente na fossa média e posterior, com ligeira compressão dos sulcos têmporo-basais laterais. Detritos inespecíficos a envolver a cadeia ossicular no ático anterior.

Impressão: granuloma eosinófilo multifocal com expressão temporal bilateral, extensão intracraniana bilateral por invasão directa e envolvimento intra-articular da ATM direita.

## DEFINITION OF ORGAN INVOLVEMENT

### Risk organs (RO)

<b>Hematopoietic involvement:</b> (with or without bone marrow involvement*)	<b>At least 2 of the following:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>anemia:</b> hemoglobin &lt;10 g/dl, infants &lt;9 g/dl (not due to other causes; e.g. iron deficiency)</li> <li>• <b>leukocytopenia:</b> leukocytes &lt;4,0 x 10<sup>9</sup>/l,</li> <li>• <b>thrombocytopenia:</b> platelets &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>
<b>Spleen involvement:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>enlargement</b> &gt; 2 cm below costal margin in the midclavicular line</li> </ul>
<b>Liver involvement:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>enlargement</b> &gt; 3 cm below costal margin in the midclavicular line and/or</li> <li>• <b>liver dysfunction</b> (i.e. hypoproteinemia &lt;55g/l, hypoalbuminemia &lt;25g/l not due to other causes) and/or</li> <li>• <b>histopathological</b> diagnosis</li> </ul>
<b>Lung involvement:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• typical changes on <b>HR-CT</b> (low dose multi-detector CT if available) and/or</li> <li>• <b>histopathological / cytological</b> diagnosis</li> </ul>

\*Bone marrow involvement is defined as demonstration of CD1a positive cells on bone marrow smears. The clinical significance of CD1a positivity in the bone marrow remains to be proven. Hemophagocytosis may be prominent in severe progressive cases.

**“Special Sites”** – In certain situations, such as odontoid peg and vertebral lesions with intraspinal soft tissue extension, lesions are located in functionally critical anatomical sites. Lesions located in these sites may cause immediate risk to the patient because of the potential for disease progression and the hazards of attempting local therapy. These lesions are considered disease in a “Special Site.” Isolated disease in a Special Site may justify systemic therapy.

**Vertebral lesions without soft tissue extension, e.g. vertebra plana, are not regarded as “Special Site” lesions.**

**“Craniofacial bone involvement”** - lesions in the orbital, temporal, mastoid, sphenoidal, zygomatic, or ethmoidal bones; the maxilla or paranasal sinuses; or cranial fossa; with intracranial soft tissue extension

**“Eye” involvement** - proptosis, exophthalmos, or lesions in the orbits; zygomatic or sphenoidal bone

**“Ear” involvement** - external otitis, otitis media, otorrhea; or lesions in the temporal bone, mastoid, or petrous bone

**“Oral” involvement** - lesions in the oral mucosa, gums, palatal bone, maxilla, and mandible

#### **“CNS Risk Lesions”**

Recent knowledge suggests that prolonged involvement of skull bones (excluding those in the vault) predisposes patients to the development of DI (5). In this study, patients with MS-LCH and “craniofacial involvement” – particularly those with involvement of the “ear,” “eye,” and the “oral” sites at diagnosis – carried a significantly increased risk to develop DI during their course. In a bivariate model adjusted for the extent of disease (MS-LCH vs. SS-LCH), the authors found that the influence of lesions in “ears” (RHR 1.8, P1/40.005), “eyes” (RHR 1.7; P1/40.024), and “oral cavity” (RHR1.8; P1/4 0.007), and combined “craniofacial lesions” (RHR 1.6; P1/40.030) is statistically significant. This risk is augmented when the disease remains active for a longer period of time or reactivates (5).

## ASSESSMENT OF TREATMENT RESPONSE

In accordance with the nature of LCH, the following definitions should be applied to judge the effect of treatment:

### Definition of disease state

NON ACTIVE DISEASE (NAD)	no evidence of disease regressive disease	Resolution of all signs or symptoms Regression of signs or symptoms, no new lesions
ACTIVE DISEASE (AD)	stable disease progressive disease*	persistence of signs or symptoms, no new lesions progression of signs or symptoms and/or appearance of new lesions

### Definition of response criteria

There are three categories of response

BETTER	complete resolution	NAD
INTERMEDIATE	regression mixed	AD better new lesions in one site, regression in another site
	stable	Unchanged
WORSE	progression*	

\*In isolated bone disease progression is defined as appearance of new bone lesions or lesions in other organs

## FOLLOW UP INVESTIGATIONS AFTER END OF THERAPY

	YEAR 1*	YEARS 2 – 5*
Clinical examination	Every 6 weeks	Every 6 months
Height, weight, pubertal status	Every 6 months	Every 6 months
Lab-examinations in patients who have had respective organ involvement: Blood count, ESR, liver and renal function tests, urine osmolality	Every 3 months	Yearly
Radiographs of bone lesions	Only if new lesions or reactivation suspected	Only if new lesions or reactivation suspected
Audiology in patients with history of ear/mastoid involvement	At 1 year	At 5 years
HR-CT, pulmonary function tests in patients with pulmonary involvement	Every 6 months	Only if progression suspected
Ultrasound in patients with liver involvement	Every 6 months	Yearly
Brain MRI in patients with DI or other endocrinopathies or patients with CNS risk lesions	At 1 year	Every 2 years
Neuropsychometric assessment in patients with CNS involvement	At 1 year	Every 2 years

\*Adapt for individual patients on the basis of systems involved and clinical indications