

# Histiocitose de Células de Langerhans: um Diagnóstico Diferencial dos Tumores do Mediastino Anterior em Crianças

## *Langerhans Cell Histiocytosis: a Differential Diagnosis of Anterior Mediastinal Tumors in Children*

## Histiocitosis de Células de Langerhans: un Diagnóstico Diferencial de los Tumores del Mediastino Anterior en Niños

Robson Azevedo Dutra<sup>1</sup>; Adriana Cartafina Perez-Boscollo<sup>2</sup>; Luiz Mauricio da Silva Junior<sup>3</sup>; Murilo Alexandre<sup>4</sup>; Sebastião Dutra de Moraes Júnior<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** A Histiocitose de células de Langerhans (HCL) corresponde a um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas pela proliferação monoclonal de células dendríticas. Com incidência de 5 a 10 casos/milhão/ano, apresenta etiologia desconhecida e um amplo espectro clínico, manifestando-se principalmente por meio de lesões ósseas e cutâneas. Predomina no sexo masculino e em menores de 15 anos. **Relato de caso:** Relato de caso de uma criança do sexo feminino, 4 anos de idade, que apresentava uma grande massa em mediastino anterior, aderida aos vasos da base do coração. A biópsia da lesão sugeriu HCL, o que foi confirmado pelo estudo imuno-histoquímico, positivo para os marcadores CD1a e S100. Na investigação complementar, também foi observado acometimento cutâneo pela doença. **Conclusão:** O acometimento linfonodal pela HCL ocorre em apenas 5-10% dos casos. Ao afetar os linfonodos mediastinais, pode resultar em tumores de tamanhos variados. Nesses casos, o diagnóstico constitui um desafio, haja vista o grande número de patologias que se manifestam por massas mediastinais. Dessa forma, enfatiza-se a importância de incluir a HCL no diagnóstico diferencial das massas mediastinais em crianças.

**Palavras-chave:** Histiocitose de Células de Langerhans; Pré-Escolar; Feminino; Humano; Diagnóstico Diferencial; Neoplasias do Mediastino

---

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Pediátrica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba (MG), Brasil.

<sup>1</sup> Médico. Especialista em Cirurgia Pediátrica. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Professor-Adjunto de Cirurgia Pediátrica da UFTM. Uberaba (MG), Brasil. *E-mail:* robsondutra50@gmail.com.

<sup>2</sup> Médica. Especialista em Cirurgia Pediátrica. Doutora em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina da USP. Professora-Associada de Cirurgia Pediátrica da UFTM. Uberaba (MG), Brasil. *E-mail:* acperezboscollo@terra.com.br.

<sup>3</sup> Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da UFTM. Uberaba (MG), Brasil. *E-mail:* luizmauriciosj@hotmail.com.

<sup>4</sup> Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da UFTM. Uberaba (MG), Brasil. *E-mail:* m.alexandre.med@hotmail.com.

<sup>5</sup> Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina pela UFTM. Uberaba (MG), Brasil. *E-mail:* seabajunior74@gmail.com.

*Endereço para correspondência:* Robson Azevedo Dutra. Av. Lázaro de Sousa Campos, 990. Franca (SP), Brasil. CEP: 14401-295. *E-mail:* robsondutra50@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

O termo histiocitose descreve um grupo heterogêneo de desordens proliferativas envolvendo as células dendríticas e os macrófagos<sup>1</sup>. Essa afecção apresenta um amplo espectro clínico, sendo possível identificar alterações solitárias ou múltiplas e benignas ou malignas<sup>2</sup>. São atualmente agrupadas em: (1) Desordens relacionadas às células dendríticas, na qual a histiocitose de células de Langerhans (HCL) está incluída; (2) Desordens relacionadas aos macrófagos; (3) Desordens malignas; (4) Sarcoma histiocítico relacionado a macrófagos ou a células dendríticas<sup>3</sup>.

A HCL é causada por uma expansão monoclonal das células de Langerhans e sua etiologia é desconhecida. Tem incidência de aproximadamente 5 a 10 casos em um milhão por ano, principalmente em menores de 15 anos. Predomina no sexo masculino, na proporção de 2:1<sup>4</sup>.

A doença acomete principalmente os ossos (80% dos casos), sendo a calota craniana o sítio mais comumente afetado. Outros locais acometidos são a pele (33%), a glândula hipófise (25%), o fígado, o baço, a medula óssea e os pulmões (15% cada), os linfonodos (5-10%) e o sistema nervoso central, excluindo a hipófise (2-4%)<sup>5,6</sup>. O acometimento da hipófise pode estar associado a desordens endocrinológicas, sendo o *diabetes insipidus* a mais comum<sup>6,7</sup>. A HCL pode evoluir de forma rápida e fatal, de forma crônica recidivante ou apresentar resolução espontânea<sup>2,5</sup>.

O diagnóstico definitivo da HCL é realizado por meio do estudo de imuno-histoquímica, com identificação dos marcadores CD1a e/ou CD207 (langerina), específicos dessa patologia. A identificação da proteína S-100 é sugestiva de HCL, mas não permite o diagnóstico por ser pouco específica. Anteriormente, a presença dos grânulos de Birbeck (GB) à microscopia eletrônica era necessária para o diagnóstico de HCL. Atualmente pode-se confirmar a presença dos GB pela imuno-histoquímica positiva para o CD207, tornando desnecessária a realização da microscopia eletrônica<sup>6,8</sup>.

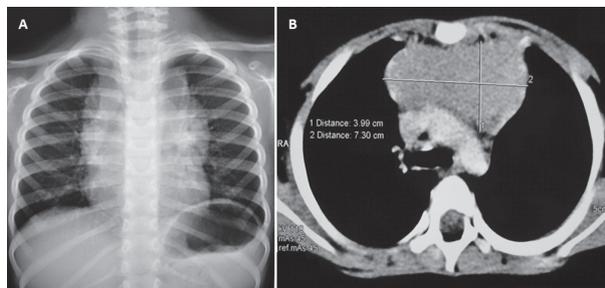
Nesse contexto, relata-se um caso raro de HCL manifestando-se primariamente como uma massa em mediastino anterior. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), sob o protocolo número 613.258.

## RELATO DE CASO

Criança do sexo feminino, 4 anos de idade, deu entrada no Hospital de Clínicas da UFTM com quadro de infecções de vias aéreas de repetição há seis meses.

Na investigação inicial, foi solicitada radiografia de tórax em PA e perfil, que revelou alargamento do mediastino anterior e superior, sem alterações pulmonares. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância

nuclear magnética (RNM) do tórax revelaram uma massa expansiva no mediastino anterior, sem compressão da via aérea ou veia cava superior (Figura 1). Não foram observadas linfadenopatias sugestivas de doença neoplásica nas regiões cervical, supraclavicular ou axilar.



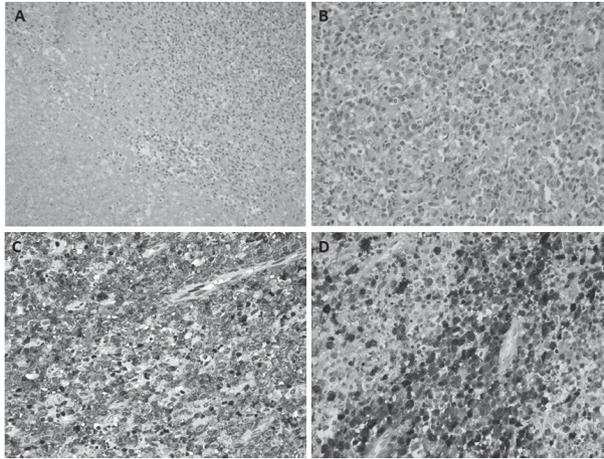
**Figura 1.** (A) Radiografia de tórax com alargamento do mediastino; (B) Tomografia computadorizada de tórax evidenciando a massa sólida em topografia de mediastino anterior

A criança foi submetida à videotoracoscopia que identificou uma massa anterior, endurecida e de coloração esbranquiçada. Foi colhido material para biópsia de congelação, cujo resultado foi sugestivo de malignidade. Procedeu-se então à toracotomia anterior no segundo espaço intercostal à direita. Durante a cirurgia, constatou-se que o tumor era irressecável, pois estava aderido aos vasos da base do coração (Figura 2). Optou-se, então, por colher novamente material para detalhamento do estudo anatomopatológico, que sugeriu, à coloração por Hematoxilina-Eosina, o diagnóstico de HCL. A confirmação diagnóstica foi realizada por meio de análise imuno-histoquímica que revelou positividade para os marcadores CD1a e S-100 (Figura 3).

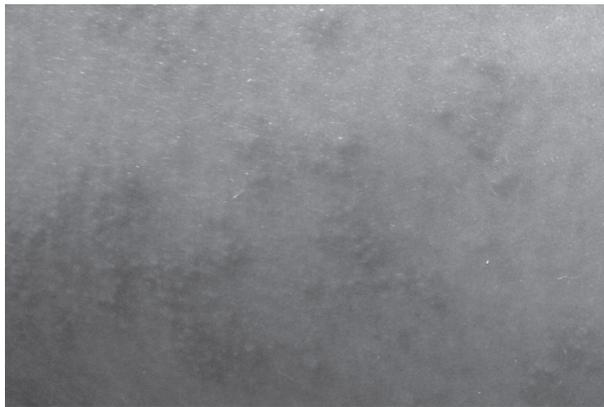
A criança apresentava lesões cutâneas no couro cabeludo semelhantes à dermatite seborreica (Fig. 4). O estudo histopatológico dessas lesões foi positivo para o marcador CD1a e confirmou o acometimento cutâneo pela histiocitose. A cintilografia óssea de corpo total foi negativa



**Figura 2.** Toracotomia anterior no segundo espaço intercostal evidenciando o tumor irressecável aderido aos vasos da base do coração



**Figura 3.** Estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico da lesão. (A) Coloração Hematoxilina-Eosina e aumento de 100x; (B) Coloração de Hematoxilina-Eosina e aumento de 400x; (C) Imuno-histoquímica positiva para o marcador CD1a; (D) Imuno-histoquímica positiva para o marcador S100



**Figura 4.** Lesões cutâneas pela HCL. Inicialmente presentes no couro cabeludo com posterior disseminação para o tronco

para lesões ósseas. ATC de abdômen não evidenciou lesões hepáticas ou esplênicas. A RNM da cabeça demonstrou ausência de acometimento da hipófise e do sistema nervoso central. O hemograma e mielograma não apresentavam alterações.

Os achados clínicos, laboratoriais e de imagem permitiram classificar a doença da criança como HCL multissistêmica de baixo risco (HCL MBR), segundo critérios elaborados pelo grupo de estudos da *Histiocyte Society*. O tratamento foi realizado de acordo com o protocolo LCH-III, utilizando-se vimblastina e prednisona por seis semanas. A criança apresentou resposta intermediária ao tratamento com regressão parcial da massa mediastinal e aparecimento de novas lesões em couro cabeludo e tronco. Um segundo ciclo terapêutico foi realizado, com manutenção da resposta intermediária ao tratamento, caracterizando a histiocitose como refratária. No momento, a criança está sendo submetida a um ciclo

de 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA), com manutenção da massa mediastinal e das lesões cutâneas.

## DISCUSSÃO

O termo HCL foi usado pela primeira vez em 1987 para designar as várias condições clinicopatológicas conhecidas previamente como “doença de Hand-Schuller-Christian”, “doença de Abt-Letterer-Siwe”, “doença de Hashimoto-Pritzker” e “granuloma eosinofílico de pele”. Foi intencionalmente escolhido para substituir o nome “Histiocitose X” que havia sido proposto em 1953. O “X” demonstrava a falta de conhecimento sobre a etiologia e fisiopatologia dessa doença. Hoje, sabe-se que a doença é caracterizada pela proliferação de células dendríticas, mas permanecem dúvidas sobre sua etiologia. Não está definido se há fatores predisponentes imunológicos, genéticos ou virais<sup>9,10</sup>.

A criação de critérios clínicos e histopatológicos pela *Histiocyte Society* contribuiu para uniformizar os diagnósticos e estratificar os pacientes<sup>3,6,11</sup>. A classificação clínica atual considera o número de sistemas acometidos e o envolvimento de órgãos de risco. Quanto ao número de sistemas envolvidos, a doença é classificada em monossistêmica (envolvimento de um único órgão ou sistema) e multissistêmica (envolvimento de dois ou mais órgãos ou sistemas). No referente ao acometimento de órgãos de risco, a HCL é classificada em baixo risco (acometimento de ossos, pele e pulmão) e alto risco (acometimento do fígado, baço, medula óssea e lesões neurodegenerativas)<sup>6</sup>. No presente relato, a criança apresentava acometimento de linfonodos mediastinais e envolvimento cutâneo, sendo a doença classificada como HCL multissistêmica de baixo risco (HCL MBR).

A apresentação clínica e os achados de imagem sugeriram inicialmente o diagnóstico de linfoma, haja vista que essa neoplasia é a principal causa de massas sólidas no mediastino anterior. Outro diagnóstico diferencial foi de hiperplasia tímica, que, embora incomum em crianças após os 4 anos, também manifesta-se como um tumor no mediastino anterior<sup>12-14</sup>. Yagci et al.<sup>15</sup> relataram um caso de HCL com infiltração do timo, cuja apresentação inicial também foi na forma de um tumor mediastinal.

Os tumores de mediastino anterior manifestam-se principalmente por sintomas respiratórios devido à compressão das vias aéreas e limitação à expansão pulmonar<sup>12,16</sup>. Perger et al.<sup>16</sup> observaram que essa sintomatologia torna-se mais evidente quando a compressão da traqueia ultrapassa 50% de seu diâmetro e está associada à compressão das câmaras cardíacas e dos grandes vasos (síndrome da veia cava superior). Nesses pacientes, a indução anestésica para procedimentos cirúrgicos pode ser um desafio, pois a compressão extrínseca pelo tumor é agravada pela posição supina, relaxamento da musculatura

laríngea e dificuldade em se obter uma via aérea emergencial. Os mesmos autores afirmam que os procedimentos sob a anestesia geral devam ser criteriosamente indicados nesses pacientes. No presente relato, não havia compressão das vias aéreas pela massa mediastinal. A indução anestésica ocorreu sem intercorrências, embora um broncoscópio estivesse disponível para auxiliar em uma eventual via aérea difícil.

Os exames de imagem desempenham papel fundamental no diagnóstico das massas mediastinais ao fornecerem achados específicos dessas patologias. A radiografia de tórax, geralmente o primeiro exame realizado, limita-se a demonstrar alargamento do mediastino. A ultrassonografia permite boa visualização de massas do mediastino anterior, mas apresenta uso restrito em lesões do mediastino posterior. A TC e a RNM são os exames mais amplamente empregados e de maior acuidade diagnóstica. Esses exames delimitam precisamente a lesão e fornecem informações sobre a consistência, presença de áreas císticas e necrose<sup>12,13</sup>. Estudos recentes demonstraram que a TC é igual ou superior à RNM do diagnóstico das massas sólidas do mediastino anterior. A RNM apresenta vantagem apenas nas lesões císticas<sup>17</sup>. Embora os exames de imagem desempenhem papel fundamental nos tumores do mediastino, o diagnóstico definitivo somente é confirmado por estudo anatomopatológico. Nesse contexto, as técnicas minimamente invasivas como a toracoscopia e a mediastinoscopia são amplamente empregadas por permitirem boa visualização da lesão e coleta de material para biópsia<sup>18</sup>. Um estudo prospectivo não randomizado comparou a toracoscopia e a mediastinoscopia em relação à coleta de material para biópsia. Esse estudo demonstrou que a acurácia diagnóstica da mediastinoscopia é comparável à toracoscopia, com o benefício de menores complicações pós-operatórias. A toracoscopia deve ser indicada para lesões que não estão ao alcance do mediastinoscópio e quando múltiplos espécimes de biópsia são necessários<sup>19</sup>.

Atualmente, o tratamento da HCL é baseado no LCH- III, que é o protocolo de medidas terapêuticas embasadas nos resultados do Terceiro Estudo Clínico Internacional para o tratamento de HCL<sup>11</sup>. De acordo com esse protocolo, preconizado pela *Histiocyte Society*, os pacientes HCL MBR devem ser inicialmente tratados com vimbastina e prednisona por seis semanas. Uma avaliação ao final desse período deve ser realizada para se determinar a efetividade da terapêutica. Um segundo ciclo é recomendado para os pacientes que apresentarem uma resposta intermediária ao tratamento (regressão da doença, mas com aparecimento de novas lesões em outros sítios ou doença estável). Geralmente, a maioria dos pacientes apresenta uma boa resposta à medicação. Estudos recentes apontam que um tratamento inicial de 12 semanas reduz de forma significativa as taxas de reativações<sup>3,11</sup>. Atualmente, não há consenso sobre uma terapêutica de segunda linha adequada para os casos refratários ao tratamento padrão. No

presente relato, como a criança não apresentou boa resposta terapêutica a dois ciclos de vimbastina e prednisona, foi iniciado um ciclo com o 2-CDA, que ainda está em curso.

A HCL pode resultar em óbito ou em sequelas permanentes. Há também uma associação conhecida entre a HCL e neoplasias malignas, principalmente as leucemias, que geralmente surgem nos primeiros cinco anos após o diagnóstico da HCL. Dessa maneira, o seguimento das crianças com HCL deve ter duração de pelo menos cinco anos após o fim da terapia ou o último episódio de reativação da doença. Alguns autores afirmam que o seguimento deve ser realizado até o final do crescimento e desenvolvimento puberal, devido a uma maior taxa de recidiva nesse período<sup>3,6</sup>.

## CONCLUSÃO

A HCL é uma afecção rara caracterizada principalmente por lesões ósseas e cutâneas, e raramente pode manifestar-se como massas mediastinais. Nesses casos, o diagnóstico constitui um desafio, visto que diversas patologias neoplásicas e não neoplásicas manifestam-se como tumores do mediastino. Os exames de imagem fornecem informações importantes, mas geralmente são pouco conclusivos. A cirurgia minimamente invasiva permite boa visualização da lesão e coleta de material para biópsia. A HCL deve ser considerada principalmente quando houver associação com lesões ósseas ou cutâneas.

## CONTRIBUIÇÕES

Robson Azevedo Dutra e Adriana Cartafina Perez-Boscollo contribuíram na concepção e planejamento do projeto de pesquisa e na revisão crítica do artigo final. Luiz Mauricio da Silva Junior, Murilo Alexandre e Sebastião Dutra de Morais Júnior contribuíram na obtenção e interpretação dos dados e na redação do artigo científico.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

1. Margo CE, Goldman DR. Langerhans cell histiocytosis. *Surv Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;53(4):332-58.
2. Aruna DR, Pushpalatha G, Galgali S, Prashanthi. Langerhans cell histiocytosis. *J Indian Soc Periodontol.* 2011 Jul-Sep; 15(3): 276–279.
3. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008 May-Jun;25(3):291-5.
4. Aricò M, Clementi R, Caselli D, Danesino C. Histiocyte disorders. *Hematol J.* 2003;4(3):171-9.
5. Postini AM, Del Prever AB, Pagano M, Rivetti E, Berger M, Asaftei SD, et al. Langerhans cell histiocytosis:

- 40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Jul;34(5):353-8.
6. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran, et al; Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Feb;60(2):175-84.
  7. Ablu O, Palmert MR. Reversal of LCH-related diabetes insipidus and reappearance of posterior pituitary bright spot with low-dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jul 15;59(1):201-2.
  8. Krstovski N. Langerhans Cell Histiocytosis. *Paediatrics Today* 2011;7(2):71-86.
  9. Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PC. Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 May;42(5):401-3.
  10. Nezelof C, Basset F. An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 May;42(5):398-400.
  11. Histiocyte Society. Langerhans cell histiocytosis: evaluation and treatment guidelines [Internet]. [Pitman (USA)]: Histiocyte Society; [acesso em 2014 Dez 4]. Disponível em: <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>.
  12. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2893-909.
  13. Franco A, Mody NS, Meza MP. Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses. *Radiol Clin North Am.* 2005 Mar;43(2):325-53.
  14. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol.* 2004 Feb;5(2):107-18.
  15. Yağci B, Varan A, Uner A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Thymic Langerhans cell histiocytosis mimicking lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Dec;51(6):833-5.
  16. Perger L, Lee EY, Shamberger RC. Management of children and adolescents with a critical airway. *J Pediatr Surg.* 2008 Nov;43(11):1990-7.
  17. Tomiyama N1, Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, Sumikawa H, Kuriyama K, et al. Anterior mediastinal tumors: diagnosis accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2009 Feb;69(2):280-8.
  18. Malek MM, Mollen KP, Kane TD, Shah SR, Irwin C.. Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoroscopic and open approaches to resection. *J Pediatr Surg.* 2010 Aug;45(8):1622-6
  19. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest.* 1996 Nov;110(5):1328-31.

## **Abstract**

**Introduction:** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous group of disorders characterized by monoclonal proliferation of dendritic cells. With an incidence rate of 5 to 10 cases / million / year, it presents unknown aetiology and a broad clinical spectrum, manifesting itself mainly through skin and bone lesions. It predominates in male children under 15 years old. **Case report:** We reported the case of a female child with 4 years old who had a large mass in the anterior mediastinum, attached to the great vessels of the heart. Biopsy of the lesion suggested LCH, which was confirmed by immunohistochemistry, positive for the markers CD1a and S100. On further investigation, it was also observed cutaneous involvement for the disease. **Conclusion:** The lymph node involvement by LCH occurs only in 5-10% of the cases. By affecting the mediastinal lymph nodes, it can result in tumors of varying sizes. In such cases, the diagnosis is a challenge considering the large number of diseases that are manifested by mediastinal masses. Thus, we emphasize the importance of including the LCH in the differential diagnosis of mediastinal masses in children.

**Key words:** Histiocytosis, Langerhans-Cell; Child, Preschool; Female; Humans; Diagnosis, Differential; Mediastinal Neoplasms.

## **Resumen**

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) corresponde a un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la proliferación monoclonal de células dendríticas. Afectando entre 5 y 10 casos/millón/año, presenta una etiología desconocida y tiene un amplio espectro clínico, el cual se manifiesta especialmente por intermedio de lesiones en la piel y en los huesos. Predomina en los hombres menores de 15 años. **Relato del caso:** Relato del caso de una niña (sexo femenino) de 4 años de edad, que presentaba una gran masa en el mediastino anterior, adherida a los vasos de la base del corazón. La biopsia de la lesión sugirió HCL, lo que se confirmó con un estudio inmunohistoquímico, cuyo resultado para los marcadores CD1a y S100 fue positivo. En la investigación complementaria se observó también una alteración cutánea gracias a la enfermedad. **Conclusión:** la alteración linfonodal gracias a la HCL ocurre solamente en el 5-10% de los casos. Esto ocurre cuando él afecta los ganglios linfáticos mediastinales, y puede tener como resultado tumores de varios tamaños. En estos casos el diagnóstico es desafiador puesto que existe un gran número de patologías que se manifiestan por medio de masas mediastinales. Por lo tanto, se enfatiza la importancia de incluir la HCL en el diagnóstico diferencial de las masas mediastinales en niños.

**Palabras clave:** Histiocitosis de Células de Langerhans; Preescolar; Femenino; Humanos; Diagnóstico Diferencial; Neoplasias del Mediastino