

# Histiocitose das células de Langerhans no sistema nervoso central: relato de caso incomum

*Histiocytosis of Langerhans cells in the central nervous system: uncommon case report*

*Histiocitosis de las células de Langerhans en el sistema nervioso central: relato de caso incomum*

Nicássio Silva **MENEZES**<sup>1</sup>  
Hellen Bandeira de Pontes **SANTOS**<sup>2</sup>  
Rena Matusa de Oliveira **BARROS**<sup>1</sup>  
Nereu Alves **LACERDA**<sup>1</sup>  
Tânia Regina Ferreira **CAVALCANTI**<sup>1</sup>  
Ivana da Silva **CRUZ**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, FAMENE - Faculdade de Medicina Nova Esperança, 58067-695, João Pessoa - PB – Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Odontologia, UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59056-000, Natal – RN, Brasil

<sup>3</sup>Médica Neurologista do Complexo Hospitalar de Mangabeira Governador Tarcísio Burity, 58033-455, João Pessoa – PB – Brasil

## Resumo

**Introdução:** A histiocitose das células de Langerhans é uma doença rara e pouco conhecida, resultante da proliferação clonal das células de Langerhans. Esta doença acomete com maior frequência crianças e suas manifestações clínicas são bem variadas. O envolvimento do Sistema Nervoso Central na histiocitose das células de Langerhans tem sido reconhecido desde os primeiros relatos da doença, porém tem baixa incidência no parênquima cerebral. **Objetivo:** relatar o caso de um adolescente com diagnóstico de histiocitose das células de Langerhans no sistema nervoso central. **Relato de caso:** O paciente, com quatorze anos de idade, inicialmente, se apresentou com um abscesso de calota craniana. Ao exame de ressonância magnética, evidenciou-se a presença de lesões ósseas líticas na calota craniana e em parênquima cerebral. Os achados encontrados são inespecíficos, porém habitualmente relacionados ao quadro de Histiocitose de células de Langerhans. Foi realizado uma biópsia incisional, com um exame imuno-histoquímico que demonstrou positividade aos anticorpos anti-CD1a, anti-CD68 e anti-S100. Baseado nos achados clínicos, imaginológicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos, foi realizado o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. O tratamento foi feito com a associação de corticoide e quimioterapia. Após um ano de acompanhamento, não se evidencia recorrência da lesão e o paciente apresenta bom estado geral de saúde. Contudo, sendo a histiocitose de células de Langerhans uma doença imprevisível, o paciente deverá ser submetido a reavaliações periódicas.

**Descritores:** Histiocitose; Sistema Nervoso Central; Sinais e Sintomas.

## Abstract

**Introduction:** Langerhans cell histiocytosis is a rare and poor known disease which results from the clonal proliferation of Langerhans cells. This disease affects more frequently children and its clinical manifestations are very diverse. Central nervous system involvement in Langerhans cell histiocytosis has been recognized since the earliest reports of the disease, but has a low incidence in the cerebral parenchyma. **Objective:** Report the case of a teenager diagnosed with Langerhans cell histiocytosis in the central nervous system. **Case Report:** The 14-year-old boy, initially presented with a cranial and low caliber abscess. A magnetic resonance examination revealed the presence of lytic bone lesions in the skull cap and in the cerebral parenchyma. The findings are non-specific, but usually related to the Langerhans cell histiocytosis. An incisional biopsy was performed and immunohistochemical examination demonstrated positivity to anti-CD1a, anti-CD68 and anti-S100 antibodies. Based on the clinical, imaging, histopathological and immunohistochemical findings, the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis was performed. The treatment was done with the combination of corticoid and chemotherapy. After one year of follow-up, no recurrence of the lesion is evident and the patient presents good general health status. However, since Langerhans cell histiocytosis is an unpredictable disease, the patient should undergo periodic reevaluations.

**Descriptors:** Histiocytosis; Central Nervous System; Signs and Symptoms.

## Resumen

**Introducción:** La histiocitosis de las células de Langerhans es una enfermedad rara y poco conocida, resultante de la proliferación clonal de las células de Langerhans. Esta enfermedad acomete con mayor frecuencia a los niños y sus manifestaciones clínicas son muy variadas. La participación del Sistema Nervioso Central en la histiocitosis de las células de Langerhans ha sido reconocida desde los primeros relatos de la enfermedad, pero tiene baja incidencia en el parénquima cerebral. **Objetivo:** Relatar el caso de un adolescente con diagnóstico de histiocitosis de las células de Langerhans en el sistema nervioso central. **Relato de caso:** El paciente, con catorce años de edad, inicialmente, se presentó con un absceso de calota craneal. En el examen de resonancia magnética, se evidenció la presencia de lesiones óseas líticas en la calota craneal y en parénquima cerebral. Los hallazgos encontrados son inespecíficos, pero habitualmente relacionados con el cuadro de Histiocitosis de células de Langerhans. Se realizó una biopsia incisional, con un examen inmuno-histoquímico que demostró positividad a los anticuerpos anti-CD1a, anti-CD68 y anti-S100. Basado en los hallazgos clínicos, imaginológicos, histopatológicos e inmuno-histoquímicos, se realizó el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. El tratamiento se realizó con la combinación de corticoides y quimioterapia. Después de un año de seguimiento, no se evidencia recurrencia de la lesión y el paciente presenta buen estado general de saúde. Sin embargo, siendo la histiocitosis de células de Langerhans una enfermedad imprevisible, el paciente deberá ser sometido a reevaluaciones periódicas.

**Descriptores:** Histiocitosis; Sistema Nervioso Central; Signos y Síntomas.

## INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara, com incidência de 2 a 5 a cada 1.000.000 de indivíduos, caracterizada pela proliferação de células de Langerhans, que acomete mais comumente crianças entre 1 e 3 anos de idade, com predominância pelo sexo masculino<sup>1</sup>.

O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) na HCL tem sido reconhecido desde os primeiros relatos da doença devido ao envolvimento frequente dos ossos cranianos e da região hipotalâmico-pituitária (RHP) e com diabetes insipidus (DI) como manifestações-chave. Menos frequentemente, podem ser encontradas lesões

granulomatosas nas meninges, no plexo coroide, na glândula pineal ou no parênquima cerebral<sup>2</sup>.

O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção dos grânulos característicos de Birbeck (corpos X) ou de anticorpos monoclonais específicos contra antígenos de superfície (CD1)<sup>3</sup>.

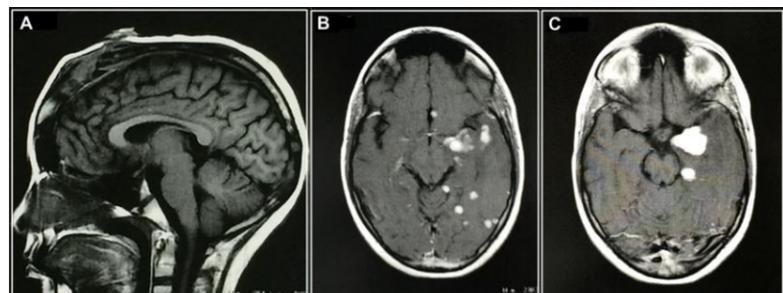
O tratamento de escolha é feito de acordo com o local e extensão da doença, levando-se em consideração a estratificação dos doentes de acordo com o risco clínico<sup>4</sup>. O prognóstico depende do grau de acometimento, uma vez que pacientes com doença local normalmente apresentam bom

prognóstico, enquanto os com doença disseminada e os que têm acometimento do sistema nervoso central apresentam pior prognóstico<sup>5</sup>.

Diante dessa patologia incomum e de considerável importância, o presente estudo relata o caso de um adolescente com diagnóstico de histiocitose das células de langerhans no sistema nervoso central.

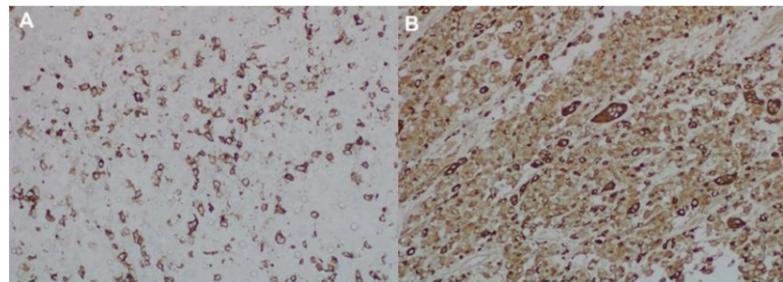
## CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, apresentou-se para avaliação de abscesso em couro cabeludo na região frontoparietal direita há dois meses, associado a uma deformidade da calota craniana no mesmo local e celulite de face. Havia história de traumatismo no local aos 7 anos de idade. Foi submetido a um desbridamento de tecido necrótico amarelado com secreção purulenta que apresentava três orifícios em região frontoparietal direita observando-se deformidade de calota craniana, e celulite de face. Foi feita uma avaliação com um neurocirurgião e solicitado uma ressonância magnética que evidenciou lesões ósseas líticas na calota craniana, sendo a maior localizada na região frontal, com espessamento e realce da haste hipofisária e do infundíbulo hipotalâmico. Também foram encontradas múltiplas lesões nodulares intra e extra-axiais destacando lesões intra-axiais localizadas na amígdala hipocampo esquerda e no núcleo caudado direito e lesão extra-axial na cisterna do ângulo pontocerebelar pré-bulbar à direita. Os achados acima descritos são inespecíficos, porém habitualmente relacionados a quadro de Histiocitose de células de Langerhans a depender de correlação com dados clínicos e histológicos.



**Figura 1:** (A) RNM em corte sagital evidenciando lesão óssea lítica de calota craniana em linha média da região frontal. (B) RNM em corte transversal evidenciando múltiplas lesões à esquerda do parênquima cerebral. (C) RNM em corte transversal com lesão concentrando-se na amígdala hipocampal esquerda.

O exame imuno-histoquímico revelou positividade a anticorpos específicos (CD1a, CD68, S100), sendo consistente com o quadro de histiocitose de células de Langerhans.



**Figura 2:** (A) Imunohistoquímica positiva para o antígeno CD1a (marcador mais específico). (B) CD68.

## DISCUSSÃO

A histiocitose de células de langerhans é um acometimento multissistêmico, sendo mais frequente e geralmente mais agressivo na população pediátrica<sup>6</sup>.

Embora a etiologia da doença tenha sido enigmática há muito tempo, estudos recentes sugerem que a HCL ocorre em decorrência da proliferação neoplásica clonal de células precursoras derivadas de mieloides, com uma alta frequência

de mutações oncogênicas somáticas BRAF V600E em 25-60% dos pacientes com HCL<sup>7,8</sup>.

No caso ora relatado, de forma bastante incomum, as lesões se concentravam no parênquima cerebral, mais precisamente na amígdala, hipocampo esquerda, no núcleo caudado direito e lesão extra-axial na cisterna do ângulo pontocerebelar pré-bulbar, tendo também lesões de crânio. Quanto ao envolvimento do SNC, sabe-se que o eixo hipotálamo-hipófise é o local mais comum da doença, tendo estimativas de aproximadamente 30% em crianças<sup>9</sup>. A literatura mostra que existem muitas manifestações cranianas da HCL, incluindo espessamento do talo infundibular, comprometimento do plexo coroide, anormalidade da glândula pineal e alterações acentuadas da substância branca<sup>10</sup>. O espectro de manifestações neurológicas na HCL está relacionado com disfunção motora ou cerebelar e transtornos psiquiátricos<sup>11</sup>.

A HCL no SNC pode se apresentar inicialmente com alterações na ressonância magnética (RM) e/ou sintomas clínicos<sup>12</sup>. No presente caso, a suspeita diagnóstica teve início com os achados imaginológicos da RM, tendo como achado clínico uma baixa estatura, que relaciona-se com as manifestações neuroendócrinas. A marca registrada das manifestações neuroendócrinas de HCL no SNC é diabetes insipidus<sup>13</sup>. Eventualmente, a doença pode progredir levando à acentuada incapacidade neurológica que varia de espástica hemiplegia e tetraplegia, a discretos comportamentos intelectuais e alterações comportamentais<sup>14</sup>.

A ressonância magnética continua sendo a técnica de escolha para análises detalhadas de lesões do SNC. Em 1996, o comitê de redação da sociedade de histiocitos propôs uma classificação com base na RM para ilustrar o espectro de lesões. Ressonância magnética e o padrão de reforço do contraste de gadolínio sugerem o diagnóstico correto em qualquer ambiente clínico<sup>15</sup>. Esse padrão é o padrão que apresentou a primeira hipótese de diagnóstico do presente caso.

Diante da suspeita de histiocitose, foi realizado biópsia incisional e exame imuno-histoquímico da lesão óssea do crânio, o qual revelou positividade para os marcadores CD1a, CD68 e S100, o que é característico da HCL. Para um diagnóstico definitivo, é necessária a marcação positiva das células lesionais com CD1a ou CD20748, relacionada com as características clínicas sugestiva<sup>16</sup>. Dessa forma, em conjunto com os dados clínicos e imaginológicos, foi realizado o diagnóstico definitivo de HCL.

Os tratamentos para HCL envolvendo o SNC, tais como tratamento conservador, intervenção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia são dependentes da localização da lesão, tamanho, número e sintomas, e também é utilizado corticosteroide em altas doses para controlar o processo inflamatório<sup>15</sup>. Utilizou-se para este caso, corticosteroide (prednisona) em dose alta por 28 dias associado à quimioterapia (vimblastina) semanal, por 6 semanas, fazendo a manutenção de 1 ano, com os mesmos medicamentos.

O prognóstico para pacientes com HCL depende do grau de envolvimento de órgãos. Tem sido demonstrado que pacientes com lesões de cabeça e pescoço estão em maior risco de desenvolver envolvimento do SNC e aproximadamente 30% dos casos terão envolvimento pituitário<sup>17</sup>. D'Ambrosio et al<sup>18</sup> revisaram as RM cerebrais de 100 pacientes com HCL e verificaram que 50% deles tinham lesões nos ossos craniofaciais. Pacientes com lesões envolvendo órbita, esfenóide, etmoide, mastóides e ossos temporais apresentam maior risco para o desenvolvimento de diabetes insipidus e outras doenças do SNC<sup>19</sup>.

O paciente fez todo o tratamento conforme o protocolo, tendo excelente resposta terapêutica, sinalizando um bom prognóstico. Contudo, sendo a histiocitose de células

de Langerhans doença imprevisível, o paciente deverá ser submetido a reavaliações periódicas.

## REFERÊNCIAS

1. Ng Wing Tin S, Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Garel C, Ribeiro M, Parker JL et al. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:83.
2. Gabbay LB, Leite CC, Andriola RS, Pinho PC, Lucato LT. Histiocitose: uma revisão centrada nos achados da neuroimagem. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014;72(7):548-58.
3. Lima ENA, Araujo EMA, Oliveira PT, Medeiros AMC. Histiocitose celular de Langerhans oral: relato de caso com seguimento de dez anos. *Braz J Otorrinolaringol*. 2014; 80(4):366-7.
4. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015; 29(5):853-73.
5. Iyeyasu JN, Vaz ACM, Reis F, Altemani J, Queiroz LS, Carvalho KM. Histiocitose de células de Langerhans diagnosticada em um paciente de idade avançada. *Radiol Bras*. 2012; 45(4):241-3.
6. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Rev Med Interne*. 2015; 36(10):658-67.
7. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116(11):1919-23.
8. Go H, Jeon YK, Huh J, Choi SJ, Choi YD, Cha HJ, et al. Frequent detection of BRAF (V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014; 65(2):261-72.
9. Jubran RF, Finlay JL. Langerhans Cell Histiocytosis of the Central Nervous System. *Neurological Malignancies*. 2012; 53(10):715-20.
10. Prayer D, Grois N, Prosch H, Gadner H, Barkovich AJ. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(5):880-91.
11. Mimouni-Bloch A, Schneider C, Politi KE, Konen O, Gothelf D, Stark B et al. Neuropsychiatric manifestations in Langerhans' cell histiocytosis disease: a case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2010; 25(7):884-7.
12. Rodriguez-Pereira C, Borrás-Moreno JM, Pseudo-Martinez JV, Vera-Roman JM. Cerebral solitary Langerhans cell histiocytosis: report of two cases and review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2005; 19(2):192-7.
13. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Brayer JL, Broadbent B et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(5):438-44.
14. Gavhed D, Akefeldt SO, Osterlundh G, Laurencikas E, Hjorth L, Blennow K et al. Biomarkers in the cerebrospinal fluid and neurodegeneration in Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(7):1264-70.
15. Paulus W, Perry A. Histiocytic tumours. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2007. p.193-6.
16. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(9):1309-22.
17. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*. 2004; 144(3):344-50.
18. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, Johnson A, Karimi S. Craniofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *Am J Roentgenol*. 2008;191:589-97.
19. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassman H, CNS LCH Cooperative Group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans' cell histiocytosis. *Brain*. 2005;128(4):829-38.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

**Nicássio Silva Menezes**  
nickassio@hotmail.com

Submetido em 17/01/2018

Aceito em 20/02/2018