



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS JOSÉ RUFO DA COSTA

Histiocitose de Células de Langerhans

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANA FILIPA CRUZ E COSTA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

ABRIL 2019

Histiocitose de Células de Langerhans

Artigo de Revisão

Luís José Rufo da Costa¹.

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

(luis.rufo95@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista a atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área Científica: Pneumologia

Orientador: Dra. Ana Filipa Cruz e Costa, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Co-orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro, Professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra, abril de 2019.

Índice

Índice de Tabelas.....	3
Índice de Figuras.....	3
Lista de Abreviaturas	4
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução	8
Epidemiologia.....	9
Etiopatogenia	10
Manifestações e Abordagem Clínica	13
Diagnóstico	20
Estadiamento, Avaliação e Classificação	22
Tratamento.....	25
Seguimento.....	30
Prognóstico	32
Caso Clínico.....	33
Discussão.....	38
Conclusão	40
Agradecimentos	41
Referências Bibliográficas.....	42

Índice de Tabelas

Tabela I - Principais manifestações da LCH.....	18
Tabela II - Critérios de diagnóstico da LCH (adaptado de ³³).....	21
Tabela III - Exames complementares de diagnóstico recomendados (adaptado de ³³).....	22
Tabela IV - Classificação clínica da LCH (adaptada de ⁷).....	23
Tabela V - Indicadores de lesão de órgãos de risco (adaptado de ⁷).....	24
Tabela VI - Indicações para quimioterapia sistêmica em doentes com LCH (adaptado de ⁷).....	25
Tabela VII - Alternativas para terapêutica sistêmica de primeira linha.....	27
Tabela VIII - Seguimento recomendado na LCH e PLCH (adaptado de ³³).....	31
Tabela IX - EFR realizados.....	34

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema terapêutico para candidatos a terapêutica sistêmica.....	28
Figura 2 - Radiografia do tórax realizada em dezembro 2013.....	33
Figura 3 - TC do tórax realizada em setembro de 2014.....	34
Figura 4 - TC do tórax realizada em dezembro de 2017.....	35

Lista de Abreviaturas

γ -GT – Gama Glutamil-transferase.

2-CdA – Clorodesoxiadenosina ou cladribina.

A1AT – Alfa-1-Antitripsina.

Ara-C – Arabinofuranosil Citidina ou citarabina.

BRAF V600E – Mutação na posição 600 do gene BRAF.

CDKN2 – Gene inibidor da cinase dependente da ciclina 2 (do inglês *cyclin-dependent kinase inhibitor 2*).

cel/mm³ – célula por milímetro cúbico.

cm – Centímetro.

CPT – Capacidade Pulmonar Total.

CVF – Capacidade Vital Forçada.

DLCO – Capacidade difusão pulmonar do monóxido de carbono.

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica.

EBV – Vírus Epstein-Barr (do inglês *Epstein-Barr Virus*).

EFR – Estudo funcional respiratório.

EqCO₂ – Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono.

ERK – Cinase regulada por sinais extracelulares (do inglês *extracellular-signal regulated kinase*).

ev – Endovenoso.

FDG-18 – Fluorodesoxiglicose.

FEV1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

g/dL – Grama por decilitro.

G/L – Giga por litro.

g/L – Grama por litro.

Hb – Hemoglobina.

IL-17 – Interleucina 17.

kCO – Coeficiente de transferência pulmonar do monóxido de carbono.

LCH – Histiocitose de células de Langerhans (do inglês *Langerhans Cell Histiocytosis*).

MAP2K1 – Gene da proteína cinase cinase ativada por mitogénios 1 (do inglês *mitogen-activated protein kinase kinase 1*).

MAP3K1 – Gene da proteína cinase cinase cinase ativada por mitogénios 1 (do inglês *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1*).

MAPK – Proteína cinase ativada por mitogénios (do inglês *mitogen-activated protein kinase*).

mg/kg – Miligrama por quilograma de peso corporal.

mg/m² – Miligrama por metro quadrado.

mg/m²/dia – Miligrama por metro quadrado por dia.

mL – Mililitro.

mL/min/Kg – Mililitro por minuto por quilograma de peso corporal.

mmHg – Milímetro de mercúrio.

ND-LCH – Síndrome Neurodegenerativa da Histiocitose de células de Langerhans (do inglês *Neurodegenerative Disease of Langerhans Cell Histiocytosis*).

O₂ – Oxigénio.

PaO₂ – Pressão parcial arterial de oxigénio.

PCR – Proteína C Reativa.

per os – Via de administração oral.

PET – Tomografia de emissão de positrões (do inglês *Positron Emission Tomography*).

P_{ET}CO₂ – Pressão Parcial de dióxido de carbono no final da expiração.

PLCH – Histiocitose Pulmonar de células de Langerhans (do inglês *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis*).

PTEN – Gene da fosfatase homóloga à tensina (do inglês *Phosphatase and tensin homolog*).

RM – Ressonância Magnética.

SNC – Sistema Nervoso Central.

TC – Tomografia computadorizada.

TGO – Transaminase Glutâmico-Oxaloacética.

TGP – Transaminase Glutâmico-Pirúvica.

TSH – Hormona tiroestimulante (do inglês *Thyroid Stimulating hormone*).

UMA – Unidades maço ano.

VE/VCO₂ slope – Relação entre a ventilação por minuto e a produção de dióxido de carbono.

VO₂ – Volume de oxigénio.

VR – Volume residual.

VS – Velocidade de Sedimentação.

Resumo

A Histiocitose de células de Langerhans (LCH) é uma doença rara e heterogénea relacionada com a proliferação descontrolada de células de Langerhans. É mais frequente na criança, no entanto também pode surgir no adulto.

Pode afetar qualquer sistema de órgãos e surgir com afeção isolada de um órgão ou envolver múltiplos sistemas. O envolvimento isolado do pulmão, muito associado ao tabagismo, constitui uma entidade clínica distinta.

O diagnóstico faz-se com recurso à clínica, a testes imunohistoquímicos e histológicos. Atualmente, o tratamento é diverso e varia desde terapêuticas focais a tratamento com quimioterapia. O recurso a inibidores do BRAF tem sido encarado como promissor no tratamento desta doença.

O prognóstico desta doença é variável e pode ir desde a remissão espontânea até uma doença agressiva, com grande impacto na qualidade de vida do doente ou até mesmo ser mortal.

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão dos elementos mais atuais e importantes acerca desta patologia, complementando com um caso clínico de LCH que será discutido em conformidade com a informação exposta.

Palavras-chave: Histiocitose, Langerhans.

Abstract

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare and heterogenous disease related to the uncontrolled proliferation of Langerhans Cells. It is more common in children, but it can also arise in the adult.

The disease may affect any organ system and it can occur as an isolated lesion of an organ or involve multiple systems. The isolated involvement of the lung is strongly associated with smoking and constitutes a separate clinical entity.

Diagnosis is based on clinical, immunohistochemical and histological criteria. Nowadays, treatment of this condition is diverse and may vary from local therapy to systemic chemotherapy. The use of BRAF inhibitors has a growing importance in the treatment of this disease.

The prognosis is variable, ranging from spontaneous remission to an aggressive disease with a major impact in the quality of life of the patient or even be fatal.

This paper intends to make a review of the most up-to-date and important evidence about this pathology, accompanied by it a clinical case that will be discussed in accordance with the information presented.

Keywords: Histiocytosis, Langerhans.

Introdução

A Histiocitose de Células de Langerhans (LCH) é uma doença rara e heterogênea que pertence a um grupo nosológico relativamente extenso que são as doenças histiocíticas.^{1,2} Estas doenças têm como denominador comum a proliferação anormal de células específicas: os histiócitos, células que fisiologicamente pertencem ao sistema reticuloendotelial, presentes em todo o organismo. Por essa razão, estas doenças são muito variadas tanto em subtipos como em apresentação clínica.^{1,2} A LCH é a doença histiocítica mais frequente (principalmente em crianças) e assume esta terminologia pela semelhança das células em proliferação com as células de Langerhans, sobretudo em termos de expressão de recetores de superfície (CD1a+ e CD207+).^{3,4} Existe atualmente alguma controvérsia em relação à sua etiologia e à sua patogenia, que em parte é explicada pelo grande manancial de apresentações clínicas, podendo afetar qualquer sistema.³⁻⁶

Numa perspetiva histórica, a LCH recebeu a denominação de Histiocitose X, e englobava 4 entidades nosológicas: a doença de Hand-Schüller-Christian, a doença de Letterer-Siwe, o granuloma eosinofílico e a doença de Hashimoto-Pritzker. Esta junção baseava-se na constatação que todas estas doenças se caracterizavam pela proliferação anormal de histiócitos, com particularidades histológicas e imunofenotípicas diferentes.⁴

A classificação mais atual da LCH, no que diz respeito ao seu estadiamento, baseia-se nos critérios de 2009 da LCH-III e permite a distinção da LCH em variante multissistémica ou isolada.⁷ A forma isolada afeta frequentemente o osso, pele ou pulmão, e geralmente associa-se a bom prognóstico.⁸ O pulmão é afetado de forma isolada e está invariavelmente associado a jovens adultos com hábitos tabágicos, pelo que se infere uma patogenia em alguns aspetos diferente das outras formas da doença embora esta ainda seja pouco conhecida.^{9,10} A forma multissistémica, por oposição, emerge em mais do que um local, seja osso, nódulos linfáticos, região hipotálamo-hipofisária, pele, pulmão ou sistema nervoso central. Nesta classificação entra também o conceito de órgão de risco aquando a presença de lesões no fígado, baço, medula óssea ou pulmão, e como sugerido pelo nome associa-se a pior prognóstico.^{1,10,11}

O objetivo deste trabalho será a revisão do conhecimento mais recente, significativo e cientificamente validado sobre a LCH. No final será apresentado um caso clínico que contribuirá para a discussão de uma forma ímpar e para uma melhor compreensão em termos clínicos desta patologia.

Epidemiologia

Existe alguma dificuldade em caracterizar epidemiologicamente esta doença, provavelmente por não ser totalmente compreendida e pelo espectro vasto de manifestações reportadas, o que dificulta a investigação da mesma e o seu entendimento em todos os aspetos.

Existem, para o efeito, estudos epidemiológicos descritivos que apontam incidências anuais de cerca de 4 a 6 casos por milhão em crianças com menos de 15 anos, estando a mediana do diagnóstico nesta faixa etária situada nos 3 anos.^{3,5,11-15} No adulto, a incidência é progressivamente mais baixa, situada entre o 1 a 2 casos por milhão para indivíduos com mais de 15 anos, predominando no adulto jovem.^{1,5,9,12,13} Constitui especial dificuldade o diagnóstico da LCH em adultos, pela apresentação mais insidiosa e pela grande variabilidade de manifestações clínicas.⁹

Em relação ao sexo, a maioria dos estudos parece evidenciar ou uma igualdade de afeção de sexos ou uma predominância ligeira de afeção em homens.^{5,6,9,12,16} A respeito da raça, não há também consenso, havendo resultados epidemiológicos a negar a influência da raça no aparecimento e desenvolvimento da doença e outros a evidenciar menor incidência em indivíduos de raça negra. Os indivíduos de raça hispânica parecem ter uma incidência mais alta.^{11,12,17,18}

No que concerne à relação entre outros fatores e o aparecimento da doença, esta foi descrita em situações de falta de vacinação, problemas de alimentação, estrato socioeconómico baixo, historial de doença da tiroide ou crianças que resultaram de fertilização *in vitro*.¹¹ Existe ainda uma forte relação entre o tabaco e a PLCH, com mais de 90% dos casos de PLCH a ocorrer em adultos fumadores.^{2,9,16,19}

Assume-se que a doença ocorre de forma esporádica na grande maioria dos casos.^{14,16} Existem, no entanto, alguns casos descritos de LCH familiar, com uma representatividade epidemiológica menos significativa.^{5,11,14}

A forma pulmonar da LCH tem como já foi previamente citado um comportamento epidemiológico distinto. A associação com o tabagismo é notória, tal como foi referido anteriormente. Corresponde a cerca de 3 a 5% das patologias difusas do pulmão.⁹ É mais frequente em adultos, surgindo no adulto jovem entre os 20 e os 40 anos.^{9,16} Existe um estudo de 2016 de Erin DeMartino *et al.* que descreveu casos de adolescentes fumadores com antecedentes de LCH multissistémica resolvida e que vieram mais tarde a desenvolver PLCH.²

Etiopatogenia

Existem várias teorias para tentar esclarecer a etiologia e a patogenia da LCH. Correntemente, a etiologia da doença continua desconhecida e a sua fisiopatologia não é totalmente conhecida.

Um dos problemas consiste em identificar a célula que dá origem à célula patológica. Como sugerido pelo nome da doença, pensou-se que tinham origem nas células de Langerhans, que são células presentes na pele, derivadas dos monócitos, com um papel na resposta imune e na apresentação de antígenos. Esta teoria tinha a seu favor a semelhança entre a expressão de recetores de superfície (CD1a+ e CD207+) e a presença de grânulos de Birbeck que se pensava serem exclusivos das células de Langerhans.^{4,14,20,21} No entanto, estudos de expressão génica mostraram uma semelhança mais significativa com precursores das células dendríticas da medula óssea. Verificou-se que estes precursores migravam para as zonas lesionais e aí induziam uma série de alterações com recrutamento de células inflamatórias, produzindo as lesões granulomatosas que se observam na doença. Este achado contribuiu para relançar um novo debate acerca da origem das células clonais da LCH.^{12,20-23}

Outra controvérsia a respeito da etiologia da doença consiste em entender se a LCH surge como um distúrbio de proliferação clonal ou se será uma entidade relacionada com desregulação imune, isto é, uma doença reativa.^{6,12,24}

A ocorrência documentada de remissão espontânea, a remissão após tratamento com anti-inflamatórios, a reativação da doença após uma infeção ou a presença de células de Langerhans imaturas em lesões inflamatórias, assim como a presença de abundante infiltrado inflamatório e de ativação profusa de citocinas em lesões de LCH, são achados que apontam mais para um fenómeno de desregulação imune.²⁴ Outro elemento a favor desta hipótese é a presença de DNA viral no sangue periférico ou a de infeção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em doentes com LCH.^{4,6,25,26}

No entanto, em 2010 Badalian-Very *et al.* registou, numa amostra de 61 biópsias de LCH, a mutação V600E no gene BRAF em cerca de 57% dos doentes, o que veio apoiar a hipótese do distúrbio da proliferação clonal da origem da LCH.^{3,27} Esta descoberta foi depois verificada noutras coortes em que a mesma mutação aparecia em grande parte dos casos de LCH.^{3,28} Esta mutação afeta uma via de regulação da proliferação celular: a via do *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), deixando-a autonomamente ativa.¹² Noutro estudo, foram ainda identificadas mutações noutros genes como o MAP2K1 ou o MAP3K1 mas que tinham como denominador comum alterarem funções fisiológicas na mesma via supracitada, com ativação do *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) de um modo quase genérico.^{11,12,21,29} Estes achados vieram transformar a LCH numa “consequência” de uma

diferenciação errónea a partir de precursores das células dendríticas com origem mieloide.⁶ A descoberta desta mutação trouxe consigo outra particularidade: em formas multissistémicas da doença, a mutação foi encontrada em células derivadas da medula óssea, enquanto que em formas isoladas, a mutação só foi encontrada em células lesionais mais diferenciadas. Esta descoberta permitiu inferir que quanto mais imatura for a célula onde a mutação ocorre, mais agressiva seria a doença em termos fisiopatológicos e clínicos. Também permitiu explicar muitos casos de recidiva da doença, pela persistência de células imaturas portadoras da mutação.^{4,30}

Apesar desta descoberta revolucionar o entendimento da LCH, a mutação BRAF V600E, quando presente, não explica completamente o comportamento da doença. Estudos moleculares feitos em melanócitos que continham a mesma mutação no BRAF permitiram concluir que a presença isolada da mutação BRAF estava associada a nevos benignos, mas em casos de melanoma, para além da mutação BRAF V600E, foram encontradas alterações no PTEN e CDKN2, responsáveis pelo comportamento mais agressivo da doença. Este comportamento pode, de certa forma, ser extrapolado para a LCH. A presença isolada da mutação V600E pode explicar uma desregulação da proliferação em formas mais leves da LCH. Por outro lado, em formas mais agressivas da doença, outras anomalias genéticas também estariam presentes. Infelizmente, os estudos realizados até agora não conseguiram encontrar nenhuma mutação concomitante nestes casos, o que pode de certa forma ser explicado pelas limitações de pesquisa de mutações dos métodos utilizados. Futuramente, o recurso a técnicas de sequenciação genómica e pesquisa de outras anomalias genéticas poderão conseguir esclarecer este aspeto da patogenia da LCH.³¹

Em suma, a LCH é uma entidade neoplásica com uma componente inflamatória marcada, responsável por uma grande produção de citocinas e quimiocinas e consequente migração de células imunitárias como macrófagos, eosinófilos e células gigantes multinucleadas para as lesões.⁸ Estas últimas possuem um comportamento semelhante aos osteoclastos e resultam da fusão de várias células neoplásicas, num mecanismo relacionado em algum grau com altos níveis de IL-17, como comprovado por um estudo realizado por Coury *et al.*³² Esta diferenciação é em parte responsável pelo comportamento destrutivo observado nas lesões granulomatosas da LCH.⁵

Particularizando agora para a PLCH, a patogenia é partilhada em parte com as outras formas de LCH. Existe também grande acumulação de células CD1a+ em lesões granulomatosas, surgindo mais comumente nas paredes dos bronquíolos terminais e respiratórios. Estas lesões, para além das células de Langerhans características, encontram-se rodeadas de quantidades variáveis de macrófagos, linfócitos ou eosinófilos.^{2,10,16} Aparentam uma capacidade variável de destruição e remodelação das vias

aéreas, do parênquima, da rede vascular e da componente intersticial. Esta capacidade não é atribuível às células de Langerhans, uma vez que estas se encontram disfuncionais, mas está relacionada com o infiltrado inflamatório associado. Neste aspeto, vários modelos foram propostos, desde acumulação de macrófagos, existência de metaloproteinases que destroem o parênquima e até mesmo a existência de altos níveis de Interleucina 17 (IL-17) nas lesões, envolvida na remodelação dos tecidos. Em formas mais avançadas da doença, encontramos cicatrizes fibróticas e lesões cavitárias, associadas a enfisema e alterações da vasculatura arterial e venosa, conduzindo a hipertensão pulmonar.^{2,9,10,16,33}

A respeito da mutação BRAF V600E, esta também foi encontrada em algum grau na PLCH, apesar de se pensar que esta doença seria policlonal.^{24,27,29}

O aspeto que mais diferencia a fisiopatologia da PLCH das outras formas da LCH foi a associação ao tabagismo. Apesar de se ter comprovado que cerca de 90% dos casos desta doença ocorrem associados a hábitos tabágicos, também se sabe que de toda a população fumadora apenas uma pequena fração desenvolve a PLCH, o que sugere a existência de uma predisposição intrínseca nos indivíduos afetados pela doença.

O mecanismo indutor das lesões por parte do tabaco permanece mal compreendido. Pensa-se que esteja relacionado com alterações epiteliais nas vias aéreas, estimulando também a produção de citocinas, que ultimamente culmina no recrutamento e diferenciação de células dendríticas. A nicotina presente no tabaco estimula a produção da osteopontina, uma glicoproteína com efeitos quimioativos em monócitos e células dendríticas e que foi encontrada em níveis altos em doentes com PLCH, quando comparados com fumadores saudáveis. Ainda mais, em modelos animais, a expressão aumentada deste composto resultou em lesões semelhantes às encontradas na PLCH.^{2,10}

Manifestações e Abordagem Clínica

A LCH pode afetar qualquer sistema e qualquer local do organismo, o que determina as mais variadas apresentações clínicas, desde a completa ausência de sintomas a situações que potencialmente ameaçam a vida do doente.⁶

Como já foi referido, a doença pode cursar com lesões isoladas ou apresentar-se com envolvimento multissistémico, o que determina de certo modo a sintomatologia. Nas formas de lesão isolada, os locais mais frequentemente afetados são o osso e a pele em crianças e o pulmão em adultos.^{11,34} Na forma multissistémica também predomina o envolvimento do osso e da pele, associado a afeção dos gânglios linfáticos, sistema hematopoiético, hipófise, baço, fígado, pulmão, entre outros.⁵

A idade de surgimento da doença tem também um papel importante na apresentação clínica. Um estudo em particular registou que 77% dos casos das lesões na pele surgiram em crianças com menos de 1 ano de idade.¹⁵ Por outro lado, de uma forma comparativa, as lesões isoladas no pulmão surgem com maior frequência em adultos do que em crianças.³⁴ Geralmente em crianças, é mais frequente a forma multissistémica da doença.¹⁵

Quando presentes, os sintomas e sinais que mais frequentemente surgem são lesões ósseas dolorosas e exantemas. Também podem surgir sintomas constitucionais como febre, perda de peso, anorexia ou irritabilidade. Além disso, dependendo do local envolvido surgem elementos semiológicos característicos.⁶

Osso

O osso é envolvido em cerca de 80% dos casos, podendo apresentar-se mais frequentemente como lesões unifocais ou então em menor frequência, como lesões multifocais.^{6,34,35} Todo o esqueleto é passível de ser envolvido.³⁵ No entanto, na maior parte dos casos, é afetado o esqueleto axial, em especial os ossos chatos (crânio, costelas, ossos da pélvis). Dentro dos ossos longos, o fémur é o mais afetado, seguido do úmero e da tíbia.³⁵ As principais queixas e sinais a este nível são a dor, o edema peri-lesional e, mais raramente, as fraturas patológicas.^{5,6,35,36} Em lesões vertebrais é possível existirem, e já foram descritos, casos de escoliose e paralisias.⁶ Pode também surgir otorreia, diminuição da acuidade auditiva ou mesmo surdez aquando da afeção do osso temporal, exoftalmia ou perda de visão em lesões orbitárias ou perda de dentes em lesões mandibulares.^{5,6,11}

O principal exame complementar de diagnóstico, e que é também ainda considerado como “*Gold Standard*”, é a radiografia, que mostra lesões líticas semelhantes às encontradas no mieloma múltiplo.^{11,35,36} As lesões podem também exibir reação periosteal ou interrupção da cortical que se confundem com as do Sarcoma de Ewing, também

relativamente comum em idades pediátricas.^{35,36} Outros exames como a TC ou RM podem ter utilidade para melhor avaliar o comportamento a nível do osso e dos tecidos moles circundantes, respetivamente.^{5,35}

Lesões de envolvimento prolongado no crânio, particularmente na órbita, osso temporal, esfenóide, zigomático, maxila, seios perinasais ou fossas cranianas e que apresentem extensão para os tecidos moles intracranianos associam-se a risco aumentado de desenvolver lesões no sistema nervoso central (SNC) no futuro.⁷

Pele

Lesões cutâneas surgem em 30-60% dos casos de LCH e podem ter formas e graus de severidade diferentes e altamente variáveis, sendo mais frequentes na idade pediátrica.^{5,6} Podem surgir nos primeiros meses de vida, com lesões isoladas que regredem em semanas ou meses.^{5,6} Pode surgir como um exantema papulo-escamoso ou petequial (se associado a trombocitopenia) localizado no couro cabeludo, na linha média do tronco ou nas zonas seboreicas. Pela natureza das lesões podem ser confundidas com um eczema seboreico.³⁶ Lesões ulcerativas na região genital ou inguinal também podem surgir.⁵ Existe ainda uma forma da doença, mais frequente em crianças, caracterizada por pápulas arroxeadas dispersas e que pode regredir espontaneamente, conhecida pela doença de Hashimoto-Pritzker.^{6,36,37}

Uma particularidade das lesões cutâneas é que em grande parte dos casos estão associadas à forma multissistémica da LCH e, portanto, a pior prognóstico. Por esse motivo, deve ser feito estudo complementar noutros locais, à procura de envolvimento de outros sistemas.^{5,6,11,37}

Pulmão

O envolvimento pulmonar em crianças ocorre geralmente na forma multissistémica da doença, em cerca de 15% dos casos.³⁶ O envolvimento pulmonar isolado acontece predominantemente em adultos jovens com hábitos tabágicos. Neste contexto, os doentes apresentam sintomatologia que é muitas vezes atribuída ao tabagismo. Mais tarde, a doença pode complicar e culminar no desenvolvimento de hipertensão pulmonar.^{11,14} A apresentação clínica pode surgir num de três enquadramentos clínicos:

1. Sintomatologia respiratória com tosse não produtiva e dispneia de início subagudo, presente em cerca de 66% dos casos ou sintomas constitucionais, menos frequentes (febre, mal-estar, perda de peso) em cerca de 15% dos casos;

2. Episódio agudo de pneumotórax, em cerca de 15% dos casos. Geralmente unilateral, mas pode ser bilateral e recorrer várias vezes durante a evolução da doença;
3. Em cerca de 25% dos casos a ausência de sintomas perceptíveis é relatada, e a doença é detetada de forma incidental num exame de imagem de rotina.^{6,9,14,16}

O exame objetivo torácico geralmente mostra-se normal.^{9,14}

A radiografia do tórax e a TC de alta resolução mostram um padrão reticular e micronodular com desenvolvimento de formações quísticas de parede espessa e fina, bilaterais, centrilobulares, predominantemente nos andares médio e superior, poupando os seios costo frénicos.^{9,11,16,38} Em estadios iniciais, encontram-se lesões nodulares com ou sem cavitação e com poucos quistos. Em fases avançadas, predominam as lesões quísticas, formando um padrão semelhante a enfisema ou mesmo lesões em favo de mel.^{2,9,16,38} Pode surgir, como já foi referido, um pneumotórax, enquanto que o derrame pleural é considerado um achado incomum.^{9,16} O alargamento do hilo e/ou do mediastino podem ser encontrados também em fases avançadas associado ao aparecimento de hipertensão pulmonar.^{2,9,16}

A radiografia do tórax pode, em alguns casos, mostrar-se normal. Por essa razão, a TC de alta resolução é indispensável em casos de suspeita de LCH, por conseguir detetar com maior efetividade as lesões e por permitir caracteriza-las.^{2,16}

O recurso á TC veio também possibilitar o estabelecimento de um diagnóstico presuntivo, obviando a necessidade de biópsia. Nestes casos, os achados clínico-radiológicos (com quistos e nódulos típicos num individuo fumador) permitem estabelecer com alguma certeza o diagnóstico. A biópsia, idealmente por cirurgia, pode ser considerada posteriormente, para confirmar o diagnóstico.³³

As alterações no estudo funcional respiratório podem variar extensamente. Em cerca de 90% dos casos encontra-se diminuição da difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). Pode surgir diminuição da capacidade vital associada a aumento do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT), traduzindo encarceramento aéreo relacionado com a existência de lesões quísticas.^{9,14,16} Também alterações obstrutivas, com diminuição da relação FEV1/CVF são comumente encontradas em doentes com LCH.^{9,16}

Sistema Nervoso Central e Sistema Neuroendócrino

O envolvimento do SNC foi descrito em cerca de 25% dos casos de LCH e em 10% das formas multissistêmicas da doença, em idades pediátricas.^{5,6,36} Este envolvimento, no entanto, pode apresentar-se como duas síndromes: uma, associada a lesões ativas com aparecimento na região hipofisária ou mais raramente noutros locais (como as meninges, plexos coróides ou a glândula pineal); a outra, neurodegenerativa (ND-LCH) que surge como uma complicação tardia e progressiva que emerge ao longo dos anos e que afeta o cerebelo, ponte, núcleos da base ou mesencéfalo e é irreversível.^{6,11,14,36,37}

O quadro clínico que frequentemente (e com uma incidência tendencialmente crescente) sobressai no primeiro caso, advém da invasão da região hipotálamo-hipofisária (hipófise posterior) e é a diabetes insípida central. É importante realçar que o envolvimento prolongado dos ossos do crânio é tido como “de risco” para o desenvolvimento de afeção do SNC e, portanto, da manifestação de diabetes insípida. Em alguns casos (cerca de metade), pode ocorrer semiologia decorrente do envolvimento da hipófise anterior (a mais frequentemente relatada é a perturbação do crescimento secundário a défice de hormona do crescimento, puberdade precoce, hipotiroidismo ou galactorreia), e em raros casos infiltração do hipotálamo, com alterações do comportamento, do ritmo de sono e da termorregulação. Em casos de lesão das meninges ou dos plexos coróides, o doente pode referir queixas de cefaleias, visão turva, vômitos ou apresentar sintomatologia neurológica focal.^{5,6,39}

A ND-LCH, por outro lado, é bastante variável e pode manifestar-se por disartria, disfagia, ou em casos mais graves ataxia, alterações do comportamento e da aprendizagem ou transtornos psiquiátricos.³⁹

A avaliação das repercussões destas lesões passa pelos doseamentos hormonais e testes dinâmicos para objetivar a afeção da hipófise anterior e dos seus respetivos eixos endócrinos. Por outro lado, para a avaliação da hipófise posterior e na suspeita de diabetes insípida, é importante a medição da osmolalidade sérica e o recurso ao teste de privação hídrica.^{33,40}

O uso da RM tem melhorado a caracterização destas lesões, mostrando alterações como alargamento da haste hipofisária, lesões ocupando espaço na hipófise, no hipotálamo, nas meninges ou na glândula pineal. No caso da diabetes insípida observa-se muitas vezes perda de sinal em T1, relacionado com o desaparecimento de grânulos contendo vasopressina. No caso da forma neurodegenerativa da LCH observam-se mais frequentemente atrofia e/ou alterações de sinal da substância cinzenta do cerebelo, variações de sinal na ponte e nos gânglios da base.^{5,6,39}

Sistema Hematopoiético

O envolvimento da medula óssea associa-se com uma grande frequência à forma multissistêmica da LCH e é mais observada em crianças.¹¹

Este envolvimento traduz-se essencialmente por citopenias. Embora a anemia isolada muitas vezes seja interpretada como causada por uma doença crónica, quando associada a outros achados como trombocitopenia ou leucopenia torna-se mais significativo de doença do sistema hematopoiético.⁴¹

A razão para a ocorrência destas citopenias não decorre tanto da invasão direta da medula óssea por células malignas (que é tida como rara), mas mais frequentemente da ativação macrofágica pela própria LCH (que desenvolve uma síndrome hemofagocítica) ou do aumento da destruição no baço secundária à invasão do mesmo pela LCH.^{11,40,41}

Fígado, Vias Biliares e Baço

O envolvimento do fígado surge com hepatomegália, associada ou não a icterícia. Analiticamente, a afeção da função hepática pode traduzir-se por aumento dos tempos de coagulação, diminuição da albumina ou aumento da enzimologia hepática. Com a progressão da doença, pode ocorrer infiltração periportal, fibrose, destruição da árvore biliar, culminando em colangite esclerosante e mais tarde, cirrose biliar associada a hipertensão portal.^{6,11}

O baço pode ser atingido levando a esplenomegália clinicamente evidente ou avaliada com recurso a métodos de imagem. Pode advir de uma invasão primária ou por um processo secundário como a hipertensão portal. Pode estar associada a hiperesplenismo.^{6,36}

De acordo com os critérios de 2009, o atingimento do baço e/ou do fígado constitui invasão de “órgão de risco”, associando-se por essa razão a pior prognóstico.⁷

Outros Órgãos

Para além das apresentações clínicas supracitadas, a LCH pode manifestar-se com acometimento dos gânglios linfáticos, na forma de adenomegalias, na região cervical ou menos frequentemente na região inguinal, axilar ou supraclavicular.⁴² O envolvimento do timo também pode ocorrer.^{5,36}

No sistema gastrointestinal, embora a LCH possa afetar qualquer porção do mesmo, o seu envolvimento é raro e é associado à forma multissistémica e a crianças com idade inferior a 2 anos. As principais queixas são a diarreia, hemorragia, atraso na progressão ponderal, síndrome de malabsorção ou enteropatia exsudativa.^{14,43}

Lesões na mucosa oral já foram descritas com ulcerações na língua, palato ou lábios, hipertrofia gengival e perda de dentes.⁶ A mucosa genital e perianal também pode conter ulcerações.³⁶

Envolvimentos mais raros foram relatados no rim, pâncreas, bexiga e tireoide.^{5,36}

Qualquer sistema pode ser suscetível de envolvimento pela LCH.³⁶ Na Tabela I apresentam-se as principais manifestações clínicas da LCH.

Tabela I - Principais manifestações da LCH

Sistema Envolvido		Principais Manifestações
Osso		Dor, edema peri-lesional, fraturas.
		Otorreia, surdez.
		Exoftalmia, perda de acuidade visual.
Pele		Exantema papulo-escamoso ou petequiral, lesões ulcerativas inguinais ou genitais.
Pulmão		Tosse não produtiva, dispneia, pneumotórax.
Sistema Nervoso Central	Síndrome Neuroendócrino	Diabetes insípida central, défice de hormona do crescimento, hipotiroidismo secundário, puberdade precoce.
	Síndrome Neurodegenerativo	Disartria, disfagia, alterações do comportamento, transtornos psiquiátricos.
Sistema Hematopoiético		Citopenias
Fígado e Vias biliares		Hepatomegália, disfunção hepática.
Baço		Esplenomegália, citopenias.

Diagnóstico Diferencial

Como já foi dito anteriormente, não há nenhuma manifestação que seja específica e indique com certeza o diagnóstico de LCH. Com efeito, há muitas patologias que partilham da mesma apresentação clínica e que, se não forem corretamente investigadas, podem iludir o estabelecimento do diagnóstico correto. Este raciocínio deve ser adaptado às manifestações clínicas, analíticas e imagiológicas do doente.

As lesões ósseas líticas que aparecem na LCH podem ser comuns ao sarcoma de Ewing, ao mieloma múltiplo, à osteomielite e às leucemias. Nos ossos do crânio, o quisto dermóide, a mastoidite e os colesteatomas cursam com lesões semelhantes.^{36,44}

Os exantemas que sugerem LCH de envolvimento cutâneo são também comuns na dermatite seborreica, no eritema tóxico (em recém-nascidos) e nas lesões da infeção por herpes simplex.^{44,45}

No pulmão, os diagnósticos de enfisema, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, silicose e linfangioleiomiomatose são as principais entidades que devem ser averiguadas no envolvimento pulmonar da LCH.^{16,38,44,45}

A diabetes insípida resultante da afeção da região hipotálamo-hipofisária também pode ter outra etiologia como o disgerminoma e a hipofisite.^{36,44,45}

Outras entidades também podem explicar outras manifestações menos comuns da LCH. O envolvimento hepático poderá sugerir o diagnóstico de hepatite, de neoplasia que cause obstrução da via biliar ou de doença inflamatória intestinal.^{44,45}

Em suma, todas estas patologias devem ser tidas em conta do ponto de vista clínico e da necessidade de exames complementares de diagnóstico que permitam orientar o diagnóstico de uma maneira efetiva. A biópsia será o método que permitirá distinguir a maioria dos casos.³⁶

Diagnóstico

O diagnóstico da LCH resulta da conjugação de critérios clínicos, histológicos e imunohistoquímicos.⁴⁶

Em primeiro lugar, torna-se imprescindível estabelecer uma suspeita, com base em dados clínicos. Nesse sentido, é essencial conseguir deslindar se esse conjunto de sintomas e sinais indicam afeção de determinado sistema ou órgão pela LCH.⁴⁰ O recurso a métodos de imagem também é útil nesta etapa para avaliar a existência dessas lesões e têm um papel ímpar para as caracterizar e para planejar a abordagem diagnóstica invasiva.⁴⁰

Estabelecida essa suspeita, o objetivo seguinte será o de caracterizar as lesões e obter material para análise histológica. A obtenção é mandatória e a recolha de material para biópsia deve obedecer à clínica do doente. O local ideal para a colheita seria a pele, pela sua acessibilidade, mas como nem todos os doentes apresentam manifestações cutâneas e muitas vezes essas manifestações não são específicas de LCH, o local da biópsia deve ser indicado pelo órgão mais afetado.^{44,45}

Em determinadas situações pode ser feito um diagnóstico presuntivo da LCH. Uma delas ocorre quando o risco de realizar a biópsia excede a necessidade do diagnóstico histológico, como acontece em lesões vertebrais sem componente de afeção dos tecidos moles ou na lesão do processo odontóide. Contudo, nestes casos é necessário realizar uma extensa avaliação no sentido de excluir todas as situações que possam cursar com quadros semelhantes.^{7,8,44,45}

Outra situação que também obvia a necessidade de biópsia e que já foi abordada neste trabalho é no envolvimento pulmonar. Assim, em doentes assintomáticos sem indicação para tratamento sistémico, a existência de alterações pulmonares típicas (lesões nodulares e quísticas com predominância nos andares médio e superior e poupando as bases e os ângulos costo frénicos) encontradas na TC de alta resolução permitem fazer o diagnóstico presuntivo sem necessidade de abordagem invasiva.^{2,33}

O diagnóstico definitivo estabelece-se pela existência de células nas amostras de biópsias com marcação positiva para CD1a e CD207 e presença de grânulos de Birbeck à microscopia eletrónica. Outros marcadores úteis podem ser a proteína S-100, CD-68. Uma vez que nenhum destes marcadores é específico das células da LCH, é crucial reforçar a ideia que o diagnóstico surge pela integração de critérios clínicos, histológicos e imunofenotípicos.^{7,40,46}

Existe uma particularidade no que concerne ao envolvimento pulmonar: o diagnóstico pode ser obtido através de lavado bronco-alveolar desde que a percentagem de células positivas para CD1a seja superior a 5%.³³

Os critérios diagnósticos da LCH encontram-se a seguir explanados (Tabela II).

Tabela II - Critérios de diagnóstico da LCH (adaptado de ³³)

Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
<p>Baseado em achados clinico-patológicos com análise microscópica e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Positividade para CD207;• Positividade para CD1a;• Presença de Grânulos de Birbeck na microscopia eletrónica.	<p>Baseado em achados clínicos e imagiológicos, sem biópsia, por exemplo:</p> <ul style="list-style-type: none">• PLCH com quistos e nódulos típicos na TC num indivíduo fumador;• Lesões vertebrais ou do processo odontóide, em que o risco de biópsia excede a necessidade de diagnóstico, desde que feito com exclusão correta de outras patologias.

Estadiamento, Avaliação e Classificação

Para proceder à classificação e estadiamento da doença, é necessário avaliar todas as lesões, descobrir todos os órgãos e sistemas envolvidos e de que forma esse envolvimento acontece. O estadiamento da LCH é de vital importância para o doente porque influencia a abordagem terapêutica e permite conjecturar acerca do prognóstico.⁷

Para tal, é exigido ao clínico aquando da avaliação de um caso de LCH elaborar uma história clínica detalhada e um exame físico pormenorizado e completo, destacando algum enfoque nos locais e sistemas predominantemente afetados e que foram detalhados em capítulo próprio neste trabalho. Especial atenção deve ser prestada a queixas como dores, otorreia, exantemas, ulcerações nas mucosas, dispneia, tosse, poliúria, polidipsia, alterações comportamentais, entre outras. Esta avaliação é preconizada que seja feita na avaliação inicial do doente e de forma periódica no seguimento da doença.^{7,40,46}

Esta avaliação deverá ser complementada com os exames laboratoriais e imagiológicos, listados abaixo (Tabela III).³³

Tabela III - Exames complementares de diagnóstico recomendados (adaptado de ³³)

Exames Laboratoriais	Exames Imagiológicos
<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas;• Estudo da coagulação;• Velocidade de Sedimentação (VS) e Proteína C Reativa (PCR);• Análises bioquímicas:<ul style="list-style-type: none">○ Proteínas totais;○ Albumina;○ Transaminases (TGO e TGP);○ Bilirrubina (Total e indireta);○ γ-glutamil transferase (γ-GT) e Fosfatase alcalina (FA);○ Creatinina;○ Ionograma;○ TSH e T4 livre;○ Análise Sumária da urina.	<ul style="list-style-type: none">• Radiografia completa do esqueleto;• Ecografia abdominal, com destaque para a avaliação do fígado, baço e pesquisa de adenopatias abdominais;• Radiografia do tórax;• TC torácica de alta resolução*;• RM crânioencefálica*;• PET-CT*.

* - Os exames assinalados podem ser feitos de forma opcional.

TC - A ser feita se lesões suspeitas na radiografia do tórax;

RM - Importante para avaliar as lesões cranianas da LCH;

PET-CT - Pode substituir a radiografia e tem tido uma utilização crescente para detetar as lesões.

É importante realçar que estudos mais específicos e com maior valor para a caracterização das lesões devem ser feitos em caso de queixas ou suspeitas específicas. Um exemplo claro dessa situação será o recurso à RM da cabeça em caso de queixas de otorreia ou alterações visuais ou a necessidade de doseamentos hormonais em caso de queixas de poliúria e/ou polidipsia.^{45,46}

Como já foi referido, um exame que tem revelado especial relevância e em muitos centros substitui a avaliação imagiológica clássica é a PET. Com efeito, a PET tem contribuído para melhor procurar as lesões da LCH, descobrir doenças coexistentes (como linfoma) e monitorizar a resposta à terapêutica.^{2,9,47}

A classificação conhecida por LCH-III (Tabela IV) tem em conta os órgãos afetados. A LCH pode surgir numa forma isolada, com envolvimento pulmonar isolado e multissistémica com ou sem envolvimento de órgãos de risco. Considera-se a LCH pulmonar isolada aparte da LCH isolada por possuir uma etiopatogenia diferente e implicações necessariamente diferentes no tratamento e abordagem.¹

Tabela IV - Classificação clínica da LCH (adaptada de ⁷)

LCH Isolada	Um órgão/sistema afetado: <ul style="list-style-type: none"> • Osso (unifocal ou multifocal); • Pele; • Gânglios Linfáticos; • Sistema Nervoso Central (inclui a região hipotálamo-hipofisária); • Outros (Trato GI, timo).
LCH Pulmonar Isolada	Envolvimento isolado do pulmão;
LCH Multissistémica	Dois ou mais órgãos/sistemas afetados. Com envolvimento de órgãos de risco. Sem envolvimento de órgãos de risco.

O envolvimento de órgãos de risco remete para a ocorrência de lesões em um ou mais de 4 órgãos/sistemas: o sistema hematopoiético, o baço, o fígado ou o pulmão. As características dessas mesmas lesões estão esquematizadas na Tabela V.^{5,7,33,45}

Tabela V - Indicadores de lesão de órgãos de risco (adaptado de ⁷)

Sistema Hematopoiético	Presença de 2 ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Anemia: Hemoglobina (Hb) <10 g/dL ou 9 g/dL em crianças, excluídas outras causas;• Trombocitopenia: Plaquetas <100 G/L;• Leucopenia: Leucócitos <4 G/L.
Baço	Presença de esplenomegália detetável: mais de 2 cm abaixo do rebordo costal ao nível da linha medioclavicular.
Fígado	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">• Hepatomegália objetivada: mais de 3 cm abaixo do rebordo costal ao nível da linha medioclavicular;• Disfunção hepática, com hipoproteinémia <55 g/L ou níveis albumina <25 g/L, excluídas outras causas;• Lesões histopatológicas características.
Pulmão	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">• Alterações típicas detetadas na TC de alta resolução;• Lesões histopatológicas características presentes.

Existem ainda mais dois conceitos necessários ao estadiamento completo de um caso com LCH, o de envolvimento de locais de risco especial e o de envolvimento de locais com potencial risco de lesões no SNC.^{7,33,45,48,49}

Situações com risco especial são definidas por alterações em locais anatomicamente críticos e onde terapêutica local acarreta risco significativo, tais como nas vértebras com extensão para os tecidos moles ou nas lesões do crânio (órbita, mastóide ou esfenóide). O conhecimento destas lesões muda o panorama terapêutico, havendo nestes casos indicação para terapêutica sistêmica.^{7,33}

Da mesma forma, as lesões com risco de comprometimento do SNC protagonizam situações de envolvimento prolongado dos ossos do crânio (temporal, maxilar, zigomático, esfenóide, etmóide) e/ou de estruturas circundantes (cavidade oral, olhos, ouvidos) e que apresentam também especial desafio terapêutico, constituindo indicação para terapêutica sistêmica.^{7,33,45,49}

Outra situação importante consiste no doente que se apresenta com febre, sudorese noturna, perda de peso e limitação acentuada do desempenho diário. Aqui, prevê-se um comportamento particularmente agressivo da LCH, comparável a um linfoma não Hodgkin de alto grau.³³

Esta classificação ainda se encontra em vigor. No entanto, correntemente está a ser desenvolvido um novo sistema de estadiamento que, entre outras alterações, desconsidera o pulmão como sendo órgão de risco.¹¹

Tratamento

A abordagem terapêutica depende do estadiamento da doença, seja multissistêmica ou afetando um único órgão ou sistema, e depende da afeção dos órgãos de risco. Existem lesões em que, pelas suas características, apenas é recomendada terapêutica localizada. Por outro lado, outras situações requerem tratamento sistêmico com regimes de quimioterapia estipulados. As indicações para esses regimes encontram-se na (Tabela VI). Outra alternativa terapêutica mais recente e que tem vindo a ser estudada consiste na utilização de inibidores da via MAPK, envolvida na patogénese da doença.

O tratamento da PLCH e da síndrome neurodegenerativa da LCH será abordado à parte pelas suas particularidades.

Tabela VI - Indicações para quimioterapia sistémica em doentes com LCH (adaptado de ⁷⁾)

Indicações para tratamento sistémico
Forma isolada da LCH com lesões em locais “especiais”
Forma isolada da LCH com envolvimento ósseo multifocal
Forma isolada da LCH com lesões conferindo risco de comprometimento do SNC
Forma multissistémica da LCH com/sem envolvimento de órgãos de risco

Na forma isolada da LCH, excetuando lesões ósseas multifocais, lesões em locais especiais ou com risco de comprometimento do SNC, preconiza-se terapêutica dirigida. Em alguns casos já foi reportada regressão espontânea das lesões ou resolução após excisão da lesão. A decisão quanto à importância de tratar e quanto ao método mais efetivo terá de ser baseada na sintomatologia, dimensão e localização da lesão.⁴⁶

Em lesões cutâneas, para além da excisão, o uso de esteroides tópicos, metotrexato oral ou fototerapia também foi considerada eficaz para lesões pouco extensas. Por outro lado, em lesões ósseas únicas que não preenchem nenhum critério supracitado para terapêutica sistémica, a curetagem da lesão ou a injeção intralesional de metilprednisolona são opções viáveis para tratamento.^{8,21,45} Em lesões ósseas multifocais, a administração de ácido zoledrónico também é considerada efetiva.^{11,33}

Outro tratamento possível equacionado nas lesões isoladas é a radioterapia, com efeitos colaterais aceitáveis em determinadas situações. Esta terapêutica tem demonstrado utilidade em lesões onde não é possível ressecção segura (no processo odontóide ou no SNC), em lesões recorrentes ou progressivas ou como adjuvante após uma ressecção de

lesão óssea, por exemplo.³³ No contexto de lesões no SNC, assim que o diagnóstico de diabetes insípida central for concluído, deve ser iniciada terapêutica com desmopressina.³³

Nas situações em que há indicação para tratamento sistêmico, existe um regime proposto nas guidelines da *Histiocyte Society*. Inicialmente, todos os doentes são sujeitos a um primeiro ciclo terapêutico de 6 semanas com vinblastina (6 mg/m² em *bólus ev* semanal) e prednisona (40 mg/m²/dia, *per os*, nas primeiras 4 semanas e com redução gradual da dose nas últimas 2 semanas). Após este esquema terapêutico, há uma avaliação da resposta inicial. Esta avaliação é de crucial importância porque permite inferir acerca do prognóstico do doente e irá ditar o plano a seguir em termos de terapêutica.^{7,50}

Nos casos de doença sem lesão de órgãos de risco que não responderam ao primeiro ciclo terapêutico e nos casos com envolvimento de órgãos de risco que registaram uma resposta parcial ao regime supracitado, um segundo ciclo de quimioterapia semelhante ao primeiro está indicado. Este segundo ciclo, também com uma duração de 6 semanas, difere pelo modo de administração da prednisona, que passa a ser administrada 3 dias por semana em vez de continuamente.^{7,50}

Quando ocorre remissão completa das lesões ou doença mínima sem afeção de órgãos de risco, ao fim do primeiro ou segundo ciclo de tratamento, está indicado tratamento de manutenção. Este tem a duração de 12 meses e consiste em pulsos de prednisona (40 mg/m²/dia, *per os*, com duração de 5 dias) e vinblastina (6 mg/m² *ev* no primeiro dia) a cada 3 semanas, associado a administração oral diária de 6-Mercaptopurina (50 mg/m²/dia).^{7,50}

Por outro lado, nos casos em que houver simultaneamente lesão de órgãos de risco ao diagnóstico e resposta inexistente ao fim do primeiro ou do segundo ciclo de tratamento, assim como nos casos em que no decorrer da terapêutica surgir afeção de órgãos de risco, há indicação para tratamento de resgate. Da mesma forma, doentes sem afetação de órgãos de risco que, no final do segundo ciclo de terapêutica, não mostrarem melhoria das lesões, têm indicação para terapêutica com outros agentes alternativos.⁷ Todo o esquema de decisão terapêutica está esquematizado na (Figura 1).

O tratamento de segunda linha (tratamento de resgate) nestes casos não está tão bem estipulado. Neste aspeto, os análogos dos nucleosídeos têm sido utilizados. Em casos de baixo risco, a utilização de cladribina (2-clorodesoxiadenosina ou 2-CdA) de forma isolada ou combinações de citarabina (Arabinofuranosil citidina ou Ara-C), vincristina e prednisona tem vindo a ser testadas, com resultados significativos.^{7,50,51} Em situações de alto risco justifica-se o recurso a regimes mais intensivos. Nesta situação, administração de combinações de cladribina e citarabina são o regime mais aceitável, apesar de registados efeitos secundários consideráveis e serem necessários intervalos de tempo longos para

manifestação de resposta.^{50,52} A Clorafabina demonstrou eficácia em doentes de baixo e alto risco e em doentes refratários à 2-CdA ou à Ara-C.⁴⁶

Outra alternativa que advém da origem mieloide da LCH, é o recurso ao transplante de células hematopoiéticas, que foi equacionada em doentes refratários a agentes quimioterápicos.⁵³

Atualmente, estudos recentes vieram mudar o esquema terapêutico clássico nos adultos. Assim, o recurso à Ara-C e à 2-CdA como terapêutica sistémica de primeira linha tem sido cada vez mais utilizada. As razões que levam a esta alternativa residem na evicção dos efeitos colaterais dos corticoides e pela efetividade do regime clássico ter sido posta em causa e nunca ter sido provada em adultos (Tabela VII).³³

Tabela VII - Alternativas para terapêutica sistémica de primeira linha.

Forma Multissistémica, sintomática, sem afeção de órgãos de risco.	
Citarabina	100 mg/m ² durante 5 dias de 4/4 semanas <i>ev.</i>
Etoposido	100 mg/m ² durante 5 dias de 4/4 semanas <i>ev.</i>
Forma Multissistémica, com afeção de órgãos de risco.	
Cladribina	6 mg/m ² durante 5 dias de 4/4 semanas <i>ev.</i>

A descoberta da importância da mutação do BRAF V600E para o desenvolvimento da doença veio pôr em discussão a utilização dos inibidores do BRAF. Neste contexto, tem havido relatos da utilização do vemurafenib na LCH multissistémica refratária ao tratamento convencional com resultados promissores. As suas utilizações registaram respostas terapêuticas notáveis e rápidas. Requerem, no entanto, estudos mais alargados com amostras mais significativas. Outra limitação notada menciona os efeitos secundários, como presença de neoplasias secundárias.^{23,54,55}

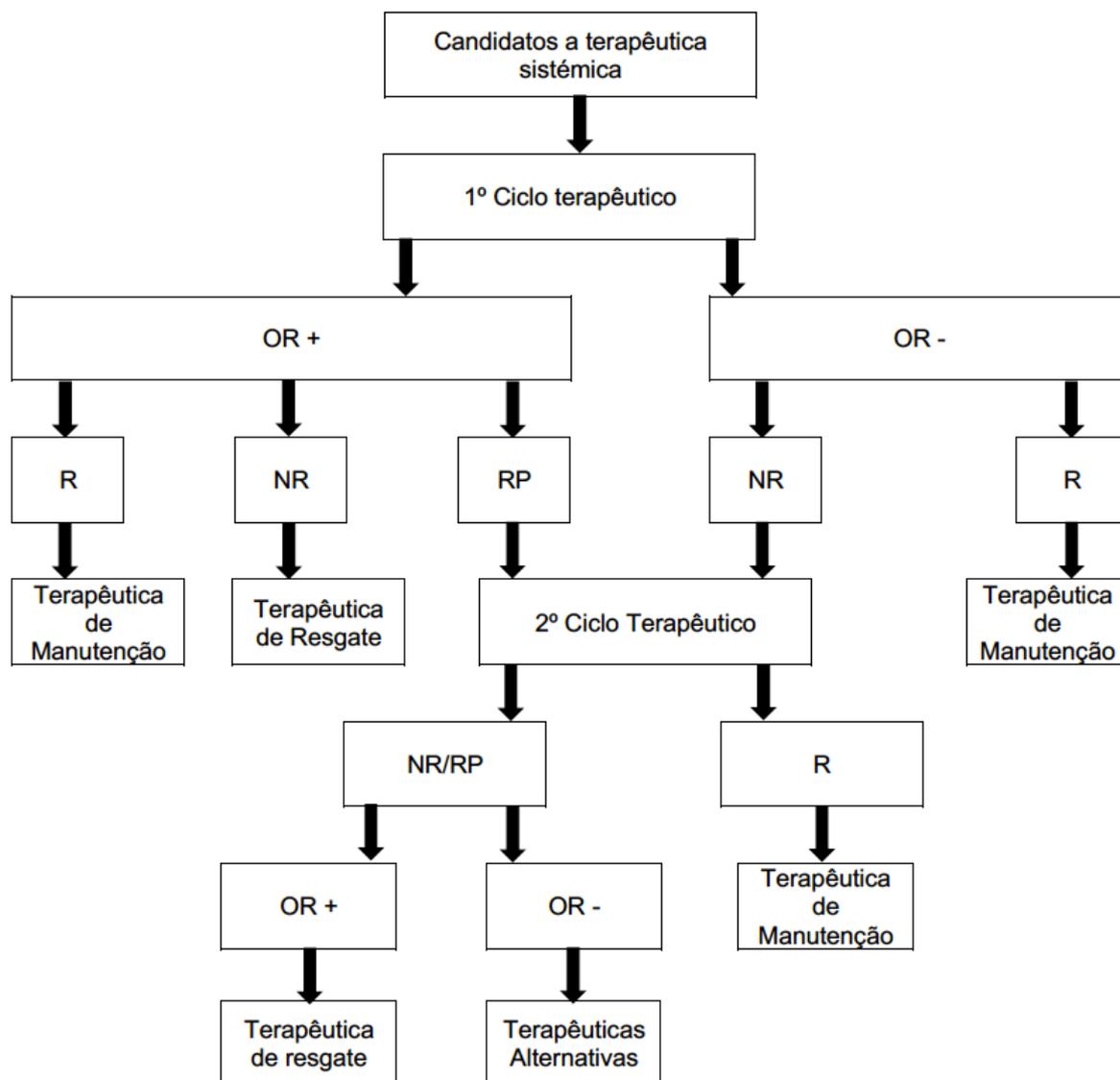


Figura 1 - Esquema terapêutico para candidatos a terapêutica sistêmica

OR +: Afeção de órgãos de risco.

OR -: Sem afeção de órgãos de risco.

R: Ocorrência de remissão completa ou doença mínima sem afeção de órgãos de risco.

NR: Ausência de resposta.

RP: Ocorrência de resposta parcial á terapêutica.

1º Ciclo terapêutico: Vinblastina (6 mg/m² em bólus *ev* semanal) durante 6 semanas e prednisona 40mg/m²/dia, *per os* nas primeiras 4 semanas e com redução da dose nas últimas 2 semanas.

2º Ciclo terapêutico: semelhante ao primeiro, mas com administração de prednisona 3 dias por semana, durante 6 semanas.

Terapêutica de Manutenção: pulsos durante 12 meses de prednisona 40 mg/m²/dia, *per os*, durante 5 dias e vinblastina 6 mg/m² *ev* no primeiro dia, de 3/3 semanas, associado a administração oral diária de 6-Mercaptopurina 50 mg/m²/dia, durante 12 meses.

Terapêutica de Resgate: Esquema terapêutico individualizado.

Tratamento da PLCH

O tratamento desta forma da doença é menos consensual, já que não há nenhum tratamento que reduza a mortalidade. Em primeiro lugar, é muito importante a cessação tabágica, já que melhora significativamente a sintomatologia e reduz o risco de agravamento da patologia pulmonar e de neoplasia do pulmão. Pode, em alguns casos, determinar a remissão completa da doença.^{16,45} Posteriormente, em casos de persistência da doença, a corticoterapia (na dose de 0,5 a 1 mg/kg de prednisona diariamente) tem sido recomendada com vários objetivos, como atingir a remissão da doença, impedir a sua progressão e diminuir a degradação da função pulmonar. Apesar disto, não existem estudos que demonstrem isoladamente a sua efetividade.⁹ O seu uso na forma inalatória pode ser benéfico no caso de haver coexistência de hiper-reatividade das vias aéreas.⁹

Nos doentes refratários à terapêutica com esteróides, o recurso a agentes citotóxicos tem sido equacionado. Neste sentido, o uso de cladribina tem sido associado a melhoria radiológica, embora a avaliação das alterações na função pulmonar ainda necessite de melhor esclarecimento.^{2,9,20,56} Nos casos de doença pulmonar extensa e instalação de hipertensão pulmonar, o transplante pulmonar pode ser considerado.^{9,20}

Tratamento da ND-LCH

Para terapêutica da síndrome neurodegenerativa da LCH, poucas intervenções farmacológicas demonstraram eficácia. O recurso a imunoglobulina endovenosa e ácido retinóico tem alguma utilidade nestes casos, assim como a citarabina. No entanto, pela complexidade desta entidade, é recomendada avaliação individualizada e informada junto de centros de referência.^{33,39,57,58}

Seguimento

Tendo em conta o risco de reativação da doença e a possibilidade de instalação de disfunção orgânica e de complicações crónicas, torna-se imperativo o seguimento destes doentes. Este depende da extensão primária da doença e da sua atividade, o que influencia também os exames necessários à correta reavaliação da atividade da doença. É preconizado um acompanhamento de pelo menos 5 anos após o fim da terapêutica ou, no caso dos doentes que não receberam terapêutica sistémica, após o último registo de atividade da doença.^{33,44,45} Em crianças, este intervalo pode ser prolongado até ao final do período de desenvolvimento pubertário.⁴⁵

Na Tabela VIII encontram-se os exames recomendados e a frequência a que podem ser realizados para permitir o seguimento adequado dos doentes com LCH. Podem também realizar-se outras avaliações adequadas ao local de envolvimento e à natureza das queixas ou dos achados clínicos. No envolvimento ósseo, a radiografia regular da lesão pode ser utilizada para monitorizar a sua evolução. Em caso de doença ou queixas com origem no SNC ou no eixo hipotálamo-hipofisário, a repetição da RM crânioencefálica pode estar indicada. Em crianças com LCH na região temporal, o recurso ao audiograma é útil para pesquisar a reativação da doença.⁴⁵

Apesar de não estar correntemente recomendada para o seguimento da LCH, a PET pode ser utilizada (se disponível) para avaliar lesões residuais após a terapêutica ou para detetar lesões que podem passar despercebidas na avaliação clínica ou nos exames imagiológicos convencionais.⁴⁷

Nos doentes com PLCH, embora o recurso à TC de alta resolução seja muito importante para o diagnóstico, o seu papel no seguimento destes doentes não está bem estabelecido e deve ser alvo de deliberação individualizada a cada doente.^{9,16} A recomendação corrente estipula o seu uso em caso de alterações suspeitas na radiografia do tórax.⁴⁵

Tabela VIII - Seguimento recomendado na LCH e PLCH (adaptado de ³³).

Teste	Frequência
<p>Forma isolada e sem atividade da doença:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História clínica (avaliação de queixas como polidipsia, poliúria, tosse, dispneia, dor, alterações cutâneas, alterações neurológicas); • Hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas, análise bioquímica, ecografia, semelhante à avaliação inicial (ver Tabela III); • Radiografia do tórax. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em cada consulta; • No final da terapêutica; • De 6/6 meses (durante 2 anos); • Anualmente (nos 3 anos seguintes); • Anualmente (durante pelo menos 3 anos).
<p>Forma multissistêmica e sem atividade da doença:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História clínica (avaliação de queixas como polidipsia, poliúria, tosse, dispneia, dor, alterações cutâneas, alterações neurológicas); • Hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas, análise bioquímica, ecografia, semelhante à avaliação inicial (ver Tabela III); • Radiografia do tórax; • TSH e T4 livre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em cada consulta; • No final da terapêutica; • De 3/3 meses (durante 2 anos); • De 6/6 meses (nos 3 anos seguintes); • Depois, anualmente (durante pelo menos 5 anos); • Anualmente (durante pelo menos 3 anos); • Anualmente (Até ao fim do seguimento).
<p>Doença Ativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exames dependentes da extensão da doença. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequência dependente da extensão e atividade da doença.
<p>Forma pulmonar isolada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História clínica (se sintomas não pulmonares, procurar doença multissistêmica, ver Tabela III); • Estudo funcional respiratório e radiografia do tórax. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em cada consulta; • 6/6 meses (durante 2 anos); • Anualmente (durante pelo menos 5 anos).

Prognóstico

O prognóstico da LCH é muito variável, tal como todos os aspetos desta doença que abordamos ao longo deste trabalho. Num estudo epidemiológico de Ribeiro *et al.*, foi reportada uma sobrevivência de cerca de 90% aos 5 anos, menor em faixas etárias mais jovens (o que está em concordância com a maior incidência nessas idades das formas mais agressivas da LCH), e sem influência de elementos étnicos ou socioeconómicos.¹⁷

Os principais fatores que determinam o prognóstico são a forma da doença (isolada ou multissistémica), órgãos afetados e resposta a agentes citotóxicos.⁶

É correto afirmar que as formas isoladas da LCH estão associadas a melhor prognóstico.³⁴ No envolvimento monofocal ósseo ou em lesões cutâneas isoladas existe, na generalidade, remissão da doença de forma espontânea ou com tratamento local.⁴⁶

O risco de reativação é maior quando há envolvimento múltiplo.⁵⁹ No entanto, no envolvimento isolado o risco é maior quando está em causa uma lesão multifocal óssea.⁵⁹ Nestes casos, a doença ressurgue geralmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico e ocorre mais frequentemente no osso, exceto nas lesões cutâneas extensas em que é mais provável encontrar lesões nas vísceras.⁴⁶

Outro aspeto a considerar quando nos debruçamos na compreensão do prognóstico da LCH é o desenvolvimento de complicações a longo prazo. São da mesma forma mais frequentemente associadas ao envolvimento multissistémico (71% dos casos *versus* 24% na forma isolada) e podem manifestar-se vários anos após o tratamento.⁶⁰ As alterações mais frequentes documentadas foram diabetes insípida central, problemas ortopédicos (escoliose), perturbações da audição ou da visão, perda de dentes, alterações pulmonares (insuficiência respiratória relacionada com fibrose e enfisema), colangite esclerosante com possível progressão para cirrose e alterações neurológicas (ataxia e problemas na aprendizagem).^{6,45,46} Existe também nestes doentes um risco aumentado de neoplasias, mais frequentemente leucemia linfoblástica aguda e linfoma.^{6,45}

No que concerne à PLCH, o prognóstico desta doença encontra-se pouco definido. Embora mais de metade dos doentes tenha uma evolução estável da doença ou resolução com ou sem terapêutica, um número significativo cursa com intercorrências como pneumotórax recorrente (com possível necessidade de pleurodese) ou desenvolve alterações na função pulmonar, notadas na maior parte das vezes por diminuição do FEV1 e/ou do DLCO. Em cerca de 40% dos casos, desenvolve-se doença obstrutiva pulmonar. Outra complicação que altera significativamente o prognóstico nestes doentes é a hipertensão pulmonar.^{9,33} Existe também risco aumentado de linfoma associado à LCH e de carcinoma do pulmão (também associado ao tabagismo).^{2,9}

Caso Clínico

Uma doente do sexo feminino, com 51 anos, iniciou acompanhamento em consulta de pneumologia em setembro de 2013 com queixas de dor com características mecânicas na região escapular com 6 semanas de evolução, dispneia (mMRC 1) desde novembro de 2012, pieira com predomínio noturno com 3-4 anos de evolução, não apresentando tosse ou expetoração. Entre os antecedentes pessoais destacavam-se hábitos tabágicos desde há 14 anos, quantificados em 18 UMA, com tentativas múltiplas de cessação; e alergia ao produto de contraste e ao tramadol. O exame objetivo não tinha alterações relevantes.

Em dezembro de 2013 realiza radiografia do tórax (Figura 2) e estudo funcional respiratório que revelou alterações de cariz obstructivo moderado (Tabela IX). A gasometria arterial não revelou alterações. Foi, portanto, estabelecido o diagnóstico de doença pulmonar obstructiva crónica e instituída terapêutica com Brometo de glicopirrónio inalado e incentivada a cessação tabágica.

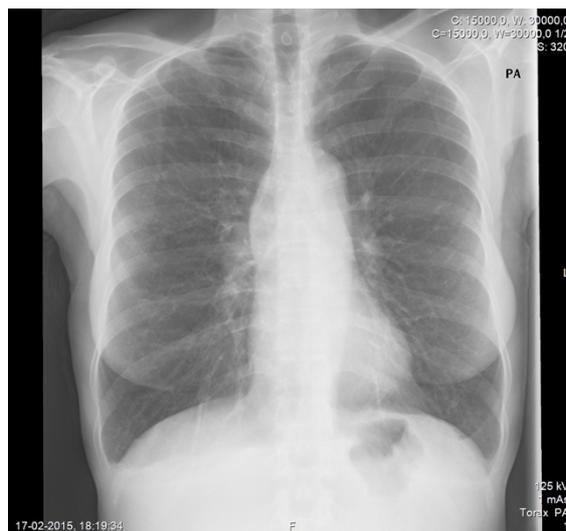


Figura 2 - Radiografia do tórax realizada em dezembro 2013.

Em abril de 2014, na consulta, mantinha as queixas supracitadas, pelo que a medicação foi alterada para indacaterol inalado. Conseguiu parar de fumar. Referia também outras queixas, nomeadamente sintomatologia depressiva. Além disso, foi pedida uma TC torácica e doseamento da alfa-1-antitripsina (A1AT), para estudo de enfisema.

Tabela IX - EFR realizados.

	2013	2017	2018	2019
FEV1 (% do previsto)	59,7%	57,4%	52,5%	49,8%
CVF (% do previsto)	86,9%	82,9%	89,7%	86,1%
FEV1/CVF	57,1%	55%	46,4%	45,8%
DLCO (% do previsto)	51%	37%	35,1%	30,5%
kCO (% do previsto)	60,5%	37,5%	33,8%	35,3%
VR (% do previsto)	101,2%	121,7%	117,2%	120,2%
CPT (% do previsto)	90,2%	101,8%	96,6%	98,6%

A TC, realizada a 2 de setembro de 2014 (Figura 3), revelava sinais de enfisema para-septal predominante nos andares superiores e enfisema centrilobular bilateral. Apresentava ainda um micronódulo com 6 mm no lobo superior direito, estabilizado em relação a exames imagiológicos anteriores, e um micronódulo subpleural calcificado no mesmo lobo. O doseamento de A1AT revelou-se normal. Por queixas de obstrução nasal, antecedentes pessoais alérgicos e possíveis antecedentes familiares de asma, foi considerado o diagnóstico de sobreposição de asma e DPOC. Neste contexto, o doseamento da IgE total mostrou-se normal e o teste Phadiatop revelou-se negativo. Pela persistência das queixas respiratórias, a terapêutica foi alterada para budesonido e formoterol.

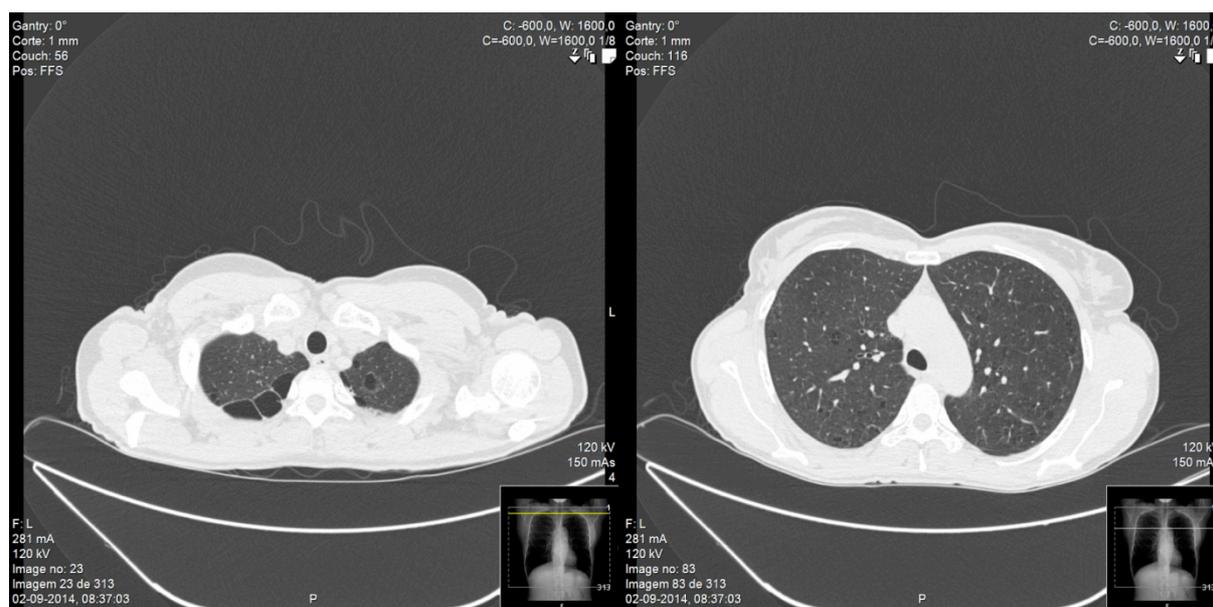


Figura 3 - TC do tórax realizada em setembro de 2014

Durante os anos de 2015 e 2016, em sucessivas consultas, mantinha queixas, pelo que teve sucessivas alterações terapêuticas no sentido de controlar o quadro clínico, conseguindo melhoria das queixas em Junho de 2016 com a administração de Brometo de tiotrópio, indacaterol e budesonido. No final de 2015 retoma novamente hábitos tabágicos, que mantém e que se quantificam em 5 cigarros por dia.

A 3 de agosto de 2017 foi realizado novo estudo funcional respiratório, com agravamento da obstrução e da difusão (Tabela IX). Perante estes resultados, foi pedida nova TC torácica. Esta foi realizada a 11 de dezembro de 2017 (Figura 4) e mostrava enfisema com características sobreponíveis à TC realizada anteriormente e algumas formações hipodensas de parede fina compatíveis com quistos. Além disso, o exame denotava a existência de opacidades nodulares centrilobulares de dimensões variadas, com algumas a apresentar áreas quísticas centrais, mais numerosas nos lobos superiores. Neste contexto, foi colocada pela primeira vez a hipótese de se tratar de uma LCH, o que ditou a orientação para realização de broncofibroscopia.

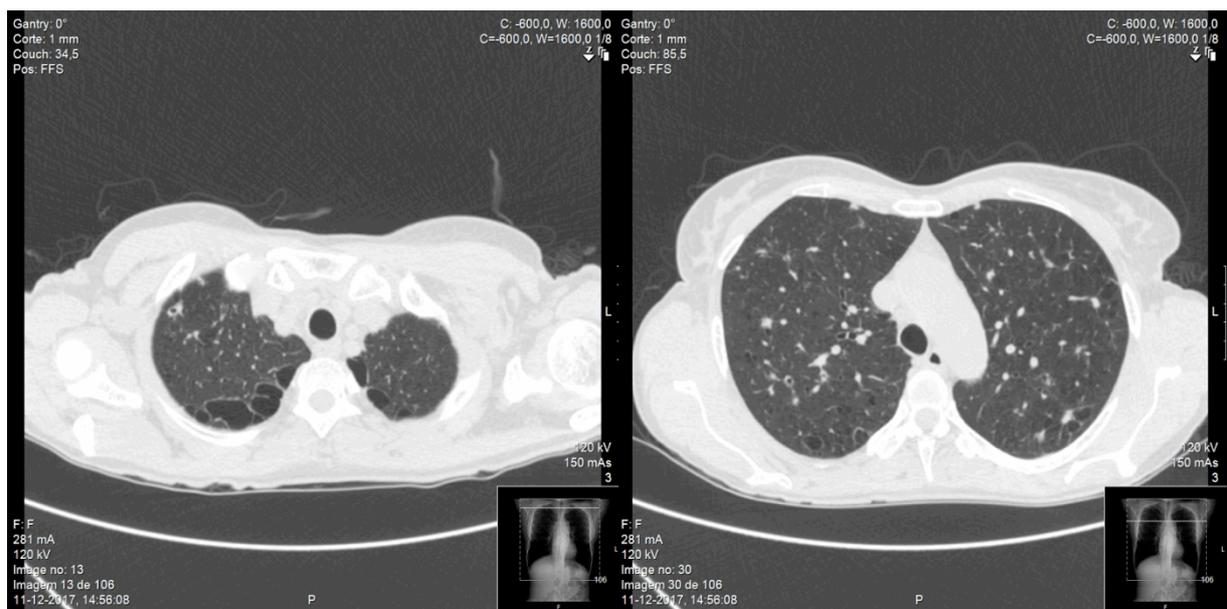


Figura 4 - TC do tórax realizada em dezembro de 2017.

A broncofibroscopia foi realizada em janeiro de 2018 e revelou malácia com a aspiração e mucocelos dispersos. Foi realizada lavagem broncoalveolar para análise citológica e imunofenotípica. Esta evidenciou alveolite macrofágica, com 487 cel/mm³ (96% macrófagos, 1% neutrófilos, 1% linfócitos e uma relação CD4/CD8 de 1) e numerosos histiócitos com marcação para CD45, proteína S100 e CD1a. Nesta altura, com a conjugação dos dados clínicos, imagiológicos, citológicos e imunofenotípicos, foi estabelecido o diagnóstico de LCH e referência para consulta de Pneumologia de doenças raras. O enfoque neste momento centrou-se na compreensão da extensão da doença e pesquisa dos locais envolvidos pela mesma.

Na consulta, em março de 2018, a doente referia agravamento da dispneia (mMRC 3), astenia, cansaço, perda ponderal (quantificada em 6 Kg em 8 meses), tremores dos membros inferiores e artralguas em ambas as articulações coxo-femorais, na região cervical e occipital. Além disso, referia queixas de polidipsia. Mantinha também hábitos tabágicos.

Tinha realizado PET, a 28 de fevereiro de 2018, que revelou múltiplas opacidades nodulares dispersas por ambos os lobos pulmonares, com captação aumentada de FDG-18, relacionada com envolvimento pulmonar da LCH. Não se apurou a existência de adenopatias mediastínicas ou hilares. O restante estudo não revelou mais alterações, pelo que o diagnóstico de Histiocitose pulmonar isolada tornou-se mais sugestivo. No entanto, pelas queixas apresentadas pela doente foram pedidos RM do crânio, ecografia abdominal superior, estudo funcional respiratório e análises (Bioquímica, ionograma, osmolalidade sérica, proteínas totais, albumina, bilirrubina, fosfatase alcalina, γ -GT, transaminases, PCR e ionograma urinário).

O estudo analítico revelou-se sem alterações significativas, assim como a ecografia abdominal. O estudo funcional respiratório revelou alterações obstrutivas agravadas relativamente ao EFR anterior de 2017 (Tabela IX). A ressonância revelou a existência de uma massa no terço posterior da foice do cérebro à esquerda, com implantação dural. Apresentava captação homogénea de contraste e exercia efeito de massa no parênquima encefálico. Aparte esta alteração, não foram detetadas outras alterações, nomeadamente na região hipotálamo-hipofisária. Estes achados foram tidos em conta e um parecer da Neurocirurgia determinou que a massa descrita não constituía uma manifestação intracraniana de LCH, mas sim um meningioma. Com estes exames foi possível determinar o diagnóstico de Histiocitose de células de Langerhans pulmonar primária.

No sentido de clarificar o aspeto funcional, a doente realizou uma prova de esforço cardiopulmonar em 2018: Evidência de limitação ao esforço traduzida por um consumo de oxigénio (VO₂) max de 17,9 mL/min/Kg (58,6% do previsto). Esta limitação parece estar em relação com alterações a nível das trocas gasosas sugestivas de alteração da ventilação

perfusão, provável vasculopatia pulmonar (pulso de O₂ baixo, VE/CO₂ slope elevada, EqCO₂ e P_{ET}CO₂ baixa). Queda de PaO₂ superior a 10 mmHg com o exercício. Estas alterações enquadram-se nos antecedentes de patologia respiratória descritos.

Em fevereiro de 2019, realizou ecocardiografia que revelou uma pressão sistólica estimada na artéria pulmonar de 34 mmHg e um fluxo de regurgitação da tricúspide de 2,7 m/s, valores *borderline* para hipertensão pulmonar. Realizou também novo EFR que revelou alterações sobreponíveis aos exames anteriores (Tabela IX). Tendo em conta estes achados e o resultado da prova de esforço cardiopulmonar irá realizar cateterismo cardíaco direito no sentido de confirmar ou não a existência de hipertensão pulmonar.

Do ponto de vista sintomático tem estado estabilizada.

Será mantido seguimento anual em consulta para avaliação dos sintomas e realização de EFR para monitorização funcional. Periodicamente realizará TC para avaliação das lesões pulmonares e avaliação global para detetar outras manifestações da LCH.

A terapêutica instituída atualmente é de cariz sintomático com budesonido e uma associação de tiotrópio e olodaterol. Tem sido reforçada a necessidade imperiosa da cessação tabágica e a sua importância elementar para melhorar o quadro clínico. É considerada a possibilidade de tratamento com corticoterapia sistémica ou transplante pulmonar, de acordo com a evolução clínica e funcional e a possibilidade de existência de hipertensão pulmonar.

Discussão

O caso clínico apresentado ilustra com muito enfoque a dificuldade especial que existe em explorar um possível diagnóstico de LCH no adulto.

Nas primeiras abordagens deste caso clínico, nada faria crer que estaria em causa o diagnóstico de LCH. Um quadro de dispneia, cansaço e pieira num doente adulto com hábitos tabágicos é um quadro tão incharacterístico que pode ser explicada por outras patologias mais frequentes como a DPOC ou a asma. Como foi demonstrado, esta doente foi durante anos tratada para a DPOC e posteriormente para a síndrome de sobreposição de asma e DPOC. No entanto, persistia sempre alguma sintomatologia e alguma resistência ao tratamento.

Os achados imagiológicos da TC em muito enriqueceram a compreensão deste caso clínico, mas estes, muitas vezes também são variáveis e comuns a outras patologias. As alterações nodulares presentes nas fases iniciais podem sugerir silicose ou sarcoidose, embora a localização preferencial seja diferente do envolvimento mais centrilobular no caso da LCH.^{16,38} Já em fases mais tardias, as lesões quísticas encontradas podiam também ser comuns em outros diagnósticos.^{16,45} Por exemplo, a linfangioleiomiomatose pode cursar com quistos pulmonares, e é mais frequente em mulheres, mas afeta difusamente o parênquima. Por outro lado, também podem surgir lesões quísticas na fibrose pulmonar idiopática, mas contrastam com a LCH na medida em que os quistos surgem em parênquima já anormal, ao contrário do que acontece na LCH em que as lesões quísticas surgem em parênquima normal. Outro diagnóstico diferencial a fazer é em relação a lesões de enfisema que, em contraste com a LCH, não têm parede bem definida.³⁸

Neste caso, a TC de dezembro de 2017 apontava para achados típicos e muito característicos da LCH, pela natureza das lesões, por serem centrilobulares e por predominarem nos lobos superiores. Neste sentido, foi significativamente mais fácil dirigir o esforço diagnóstico no sentido da broncofibroscopia e da recolha de lavado broncoalveolar.

Geralmente, o lavado broncoalveolar carece de sensibilidade para definir o diagnóstico definitivo de LCH, já que muitas vezes não revela mais do que aumento do número de macrófagos, resultante da ação do tabaco nas vias aéreas. Nestes casos, o diagnóstico só é obtido por biópsia pulmonar.¹⁶ Contudo, neste caso para além de permitir o diagnóstico, foi importante excluir as patologias mencionadas acima. A presença de numerosos histiócitos com marcação para CD1a, CD45 e S-100 permitiu a confirmação do diagnóstico, por ser uma identidade característica da LCH.⁵

Como já foi supraexposto e tal como aconteceu neste caso, o diagnóstico definitivo foi alcançado com a junção dos achados imagiológicos, histológicos e imunohistoquímicos.

O passo inicial que se seguia ao diagnóstico, e que foi feito neste caso, consistia no estadiamento. Embora o envolvimento pulmonar isolado seja mais frequente em adultos com hábitos tabágicos, deve-se sempre procurar indícios de doença multissistêmica, já que a presença desta altera necessariamente a terapêutica e por sua vez o prognóstico.¹⁶ Neste caso, o recurso aos métodos laboratoriais, à PET, à RM crânioencefálica e à ecografia abdominal superior permitiu concluir o envolvimento pulmonar isolado.

A vigilância periódica destes doentes é crucial, permitirá detetar casos de agravamento funcional (diminuição do FEV1, da relação FEV1/CVF e dos parâmetros de difusão) e orgânico (avaliação por TC das lesões para detetar novas lesões ou evolução das existentes). Neste contexto, a hipertensão pulmonar, sendo a complicação mais importante da PLCH, deve ser corretamente investigada, com ecocardiograma, prova de esforço cardiopulmonar e cateterismo cardíaco direito. Também correta avaliação de outra sintomatologia que, entretanto, surge e que indique afeção de outros sistemas merece ser procurada.¹⁶

O acompanhamento desta doente irá ser concretizado com acompanhamento periódico e vigilância das complicações pulmonares, com estudo funcional respiratório, TC e será importante esclarecer a existência de hipertensão pulmonar, com o cateterismo cardíaco direito.

A respeito do tratamento, embora não haja ainda nenhum que altere a mortalidade, muito pode ser feito para conferir alívio sintomatológico e prevenção de outras doenças. Neste caso, grande enfoque foi feito para obter a cessação tabágica. Para alívio sintomático utilizou-se terapêutica inalada broncodilatadora associada a corticoide. Em caso de agravamento será possível o recurso a corticoides sistêmicos. Também se considera o transplante pulmonar no contexto de instalação de alterações pulmonares funcionais e vasculares, nomeadamente hipertensão pulmonar.⁶¹

Conclusão

Com este resumo da literatura acerca da LCH acompanhado da apresentação de um caso clínico, fica bem patente que a abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica desta doença é um desafio. A doença é muito heterogénea e não existem manifestações clínicas que concorram de uma forma definitiva para o diagnóstico. Torna-se então indispensável manter um grau de conhecimento acerca da epidemiologia, da patogenia e da apresentação clínica, de tal forma que seja possível a suspeita sustentada e fundamentada que conduza ao diagnóstico.

Torna-se crucial entender a abordagem correta de toda a sintomatologia e a marcha diagnóstica mais escrupulosa. Todos estes passos aliados a um correto estadiamento têm implicação na terapêutica preconizada e na sua efetividade.

É também de salientar, que o diagnóstico precoce é imprescindível para a correta instituição da terapêutica e que esta seja capaz de melhorar substancialmente o prognóstico e a qualidade de vida do doente.

Embora a compreensão desta entidade nosológica seja ainda parca, um grande esforço da investigação médica tem sido empregue no sentido de conhecer melhor a doença e desenvolver alternativas terapêuticas com impacto significativo no tratamento da LCH.

A terapêutica da LCH é uma área ainda sob extensa investigação e cujos maiores obstáculos são, sem dúvida, a raridade e a grande heterogeneidade da doença, que dificultam a avaliação em ensaios clínicos da resposta aos fármacos. É também clara a necessidade de estudar novos alvos terapêuticos que consigam obter respostas sustentadas no tempo, minimizando os efeitos secundários. Neste sentido, os inibidores do BRAF têm-se mostrado promissores, mas necessitam de estudos mais alargados.⁶²

Neste sentido, considero que o trabalho de recolha e compilação da mais recente informação clínica, como foi realizado neste trabalho, permitirá auxiliar na compreensão mais aprofundada e essencial da LCH, de tal forma que seja mais efetiva a sua abordagem e tratamento.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Filipa Costa, orientadora deste trabalho, pelo apoio, empenho e pela sua total disponibilidade.

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, co-orientador desta exposição, pela disponibilidade e ajuda para a sua elaboração.

Agradeço igualmente à Elisabete Martins e à Dra. Fátima Oliveira, por terem dedicado do seu tempo à revisão e correção formal desta dissertação.

Agradeço também à minha família, pelo apreço e suporte durante a realização deste trabalho.

Por fim, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos Guilherme, Hugo, Marcelo e Marco, pela grande e infindável amizade e companheirismo.

Referências Bibliográficas

1. Emile J-F, Ablá O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Review Article Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–82.
2. DeMartino E, Go RS, Vassallo R. Langerhans Cell Histiocytosis and Other Histiocytic Diseases of the Lung. *Clin Chest Med* [Internet]. 2016;37(3):421–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.005>
3. Tran G, Huynh TN, Paller AS. Langerhans cell histiocytosis: A neoplastic disorder driven by Ras-ERK pathway mutations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(3):579–590.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.022>
4. Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: Back to Histiocytosis X? *Br J Haematol*. 2015;169(1):3–13.
5. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56(4):451–61.
6. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children - A disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2018;35(1):6–17.
7. Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri V, Rodriguez-Galindo C, Simonitsch-Klupp I, et al. Langerhans Cell Histiocytosis Evaluation and Treatment Guidelines. 2009;(April):21. Available from: <https://www.histiocytosesociety.org/document.doc?id=290>
8. Ablá O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2010;36(4):354–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.012>
9. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017;72(10):937–45.
10. Torre O, Elia D, Caminati A, Harari S. New insights in lymphangiomyomatosis and pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2017;26(145). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0042-2017>
11. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29(5):853–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.005>

12. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018;379(9):856–68.
13. Hong L, Sun G, Peng L, Tu Y, Li Y, Xiao W. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the spleen. *Medicine (Baltimore)*. 2018;96(38).
14. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *Rev Med Interne [Internet]*. 2015;36(10):658–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.015>
15. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive Epidemiology of Childhood Langerhans Cell Histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):71–5.
16. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1272–85.
17. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CBG, Rollins B, Rodriguez-Galindo C. Ethnicity, Race, and Socioeconomic Status Influence Incidence of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):982–7.
18. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, Jeng M, Jubran R. An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1324–6.
19. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341–8.
20. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018;109(12):3707–13.
21. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *ImmunoTargets Ther [Internet]*. 2016;5:81–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=5066850&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung H c. E, Yu A, Man TK, et al. Cell-Specific Gene Expression in Langerhans Cell Histiocytosis Lesions Reveals a Distinct Profile Compared with Epidermal Langerhans Cells. *J Immunol [Internet]*. 2010;184(8):4557–67. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.0902336>
23. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, Yao Z, Ma J, Parikh SA, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov*.

- 2016;6(2):154–65.
24. Egeler RM, Katewa S, Leenen PJM, Beverley P, Collin M, Ginhoux F, et al. Langerhans cell histiocytosis is a neoplasm and consequently its recurrence is a relapse: In memory of Bob Arceci. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1704–12.
 25. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):924–7.
 26. Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, et al. Merkel cell polyomavirus DNA sequences in peripheral blood and tissues from patients with Langerhans cell histiocytosis. *Hum Pathol [Internet]*. 2014;45(1):119–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2013.05.028>
 27. Badalian-very G, Vergilio J, Degar BA, Macconail LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis Brief report Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–23.
 28. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraitag S, Boudjemaa S, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3023–30.
 29. Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am [Internet]*. 2015;29(5):839–51. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/730398/>
 30. Berres M-L, Lim KPH, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. *BRAF-V600E* expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med [Internet]*. 2014;211(4):669–83. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20130977>
 31. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis [Internet]*. 2013;8(1):1–20. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-020712-163959>
 32. Coury F, Annels N, Rivollier A, Olsson S, Santoro A, Speziani C, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med*. 2008;14(1):81–7.
 33. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2013;8(72). Available from: Orphanet Journal of Rare Diseases

34. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, et al. Nationwide Survey of Single-System Single Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):98–102.
35. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, et al. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5):569–79.
36. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: A clinical update. *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. 2005. 95-129 p.
37. Grana N. Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21(4):328–34.
38. Abbott GF, Rosado-de-christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the Archives of the AFIP Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Radiographics*. 2004;24(3):821–41.
39. Grois N, Helmut P, Hans L, Daniela P. Central nervous system disease in langerhans cell histiocytosis. *Histiocytic Disord Child Adults*. 2005;156(6):873–81.
40. Windebank K, Nanduri. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2009;94(11):904–8.
41. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD, de Davila M ari. TG, Rosso D. Bone Marrow Findings at Diagnosis in Patients with Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol [Internet]*. 2010;13(2):101–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2350/09-05-0651-OA.1>
42. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1463–9.
43. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal Tract Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Surg Pathol [Internet]*. 2011;35(2):305–10. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201102000-00016>
44. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2012;13(9):1309–22. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.688028>
45. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175–84.

46. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(6):1047–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.060>
47. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME, Shulkin BL. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(7):615–22.
48. Brito MD de, Martins Â, Andrade J, Guimarães J, Mariz J. Adulthood Langerhans Cell Histiocytosis : Experience of Two Portuguese Hospitals. *Acta Med Port*. 2014;27(6):726–30.
49. Margo CE, Goldman DR. Langerhans Cell Histiocytosis. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(4):332–58.
50. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Pediatr Drugs*. 2011;13(2):75–86.
51. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as Salvage Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 Protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1271–6.
52. Donadieu J, Bernard F, Van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: Results of an international phase 2 study. *Blood*. 2015;126(12):1415–23.
53. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: Outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015;169(5):711–8.
54. Histiocytosis LC. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):836–8.
55. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013;121(9):1495–500.
56. Bergeron A, Frija J, Tazi A, Lorillon G, Jouneau S, Wallaert B, et al. Cladribine Is Effective against Cystic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):930–2.
57. Allen, Carl E. SL and KLM. How i treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* [Internet]. 2015;126(1):26–35. Available from:

http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605276529%0Ahttp://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-12-569301%0Ahttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=15280020&id=doi:10.1182%2Fblood-2014-12-569301&atitle=How+i+treat+L

58. Imashuku S, Arceci RJ. Strategies for the Prevention of Central Nervous System Complications in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: The Problem of Neurodegenerative Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29(5):875–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.006>
59. Jubran RF, Marachelian A, Dorey F, Malogolowkin M. Predictors of Outcome in Children With Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(1):37–42.
60. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, 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.
61. Gallego CT, Cruces E, Bueno J, Stelow EB, Flors L, Mancheño N. Histiocitosis pulmonar: más allá de la histiocitosis de células de Langerhans relacionada con el tabaco. *Radiología*. 2019;
62. Minkov M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(3):233–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1429405>