

**MARCIA KANADANI CAMPOS**

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA HISTIOCITOSE  
DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NA CRIANÇA:  
ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
UFMG – 1988 A 2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2005**

**MARCIA KANADANI CAMPOS**

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA HISTIOCITOSE  
DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NA CRIANÇA:  
ESTUDO RETROSPECTIVO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
UFMG – 1988 A 2004**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina, com área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.**

**Orientador: Prof. Marcos Borato Viana**

**Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup> Benigna Maria de Oliveira**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2005**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **REITORA**

Professora Ana Lúcia Almeida Gazzola

### **VICE-REITOR**

Professor Marcos Borato Viana

### **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Professor Jaime Arturo Ramirez

### **PRÓ-REITOR DE PESQUISA**

Professor José Aurélio Garcia Bergmann

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **DIRETOR**

Professor Geraldo Brasileiro Filho

### **VICE-DIRETOR**

Professor Joel Alves Lamounier

### **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Professor Francisco José Penna

## **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

### **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota

### **COORDENADOR DO CURSO DE PÓS –GRADUAÇÃO**

Professor Francisco José Penna

## **COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Professor Eduardo Araújo de Oliveira

Professora Ivani Nonato Silva

Professor Marco Antônio Duarte

Professor Marcos Borato Viana

Professora Regina Lunardi Rocha

Professor Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Viecelli Donoso (Representante Discente – Titular)

**Para meus pais, com amor.**

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcos Borato Viana, pelos ensinamentos, exemplos, paciência e entusiasmo contagiante pelo conhecimento.

À professora Benigna Maria de Oliveira, que contribuiu decisivamente para minha formação com suas valiosas críticas, sua orientação constante, verdadeira, e estimulante. Seu apoio e amizade são de fundamental importância.

Ao professor Joaquim Antônio César Mota, pelos ensinamentos de ética, profissionalismo e, principalmente por nossas conversas, pelo seu carinho e amizade tão preciosos.

Ao professor Eduardo Tavares por me incentivar sempre e estimular o meu interesse pela pesquisa.

Ao Dr. Gilberto pela oportunidade e amizade.

Ao Dr. Daniel Dias Ribeiro, que iniciou a coleta dos dados, o ponto de partida para a realização deste estudo.

À Dra. Cláudia Márcia, pela ajuda na avaliação dos pacientes com lesões de pele e por ter cedido gentilmente as fotografias que se encontram neste trabalho.

À Dra. Lúcia Porto, pela colaboração na revisão das lâminas.

À Dra. Virgínia, pela realização da microscopia eletrônica quando solicitada.

Aos meus familiares e amigos, sempre à disposição. É difícil expressar a minha gratidão especialmente ao Guilherme pela ajuda nas dúvidas em informática; a Ana Karine e Cris pela solidariedade e amizade incondicionais; ao Ruão, pelo companheirismo, por tantos momentos felizes e pela imensa ajuda durante a realização deste trabalho.

Finalmente, agradeço às crianças que compõem esta casuística por me inspirarem a fazer esforços para um maior conhecimento de sua doença.

*“Não convém a gente levantar escândalo de  
começo; só aos poucos é que o escuro é  
claro.”*

Guimarães Rosa

Grande Sertão: Veredas

## LISTA DE ABREVIATURAS

- 2-CdA: 2-Clorodeoxiadenosina  
6-MP: 6-Mercaptopurina  
A: Axilar  
ALT: Alanina Aminotransferase  
AST: Aspartato Aminotransferase  
C: Cervical  
CDI: Células dendríticas interdigitadas  
CI: Células indeterminadas  
CL: Células de Langerhans  
CLP: Células de Langerhans patológicas  
Cos: Costela  
Cr: Crânio  
DAL: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung  
DDAVP: 1-Deamino-8-D-Arginina Vasopressina  
Def.: Deficiência  
DI: *Diabetes insipidus*  
DNA: Ácido desoxirribonucléico  
E: Escápula  
EP: Esplenomegalia  
ev: endovenoso  
vo: via oral  
F: Fêmur  
FA: Fosfatase alcalina  
HC: Hospital das Clínicas  
HCL: Histiocitose de Células de Langerhans  
HM: Hepatomegalia  
I: Inguinal  
IA: Intrabdominal  
Id: Identificação  
LCH: Langerhans Cell Histiocytosis  
LG: Linfadenomegalia generalizada

LLA: Leucemia linfóide aguda

LMA: Leucemia mielóide aguda

ME: Microscopia eletrônica

MTX: Metotrexate

N: número de pacientes

NR: Não relatado

O: Occipital

P: Pelve

PA: Pósterio-anterior

Pac.: Paciente

PCR: Reação em cadeia de polimerase

PCR: reação em cadeia de polimerase

PDN: Prednisona

SGLO: Sobrevida global

SLE: Sobrevida livre de eventos

SM: Submandibular

SNC: Sistema nervoso central

SOBOPE: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

sr: sem resposta

TC: Tomografia computadorizada

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

V: Vértebra

VBL: Vimblastina

VP-16: Etoposide



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Marcadores dos histiócitos pelas técnicas de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica (SCHMITZ & FAVARA, 1998)	7
Tabela 2	Avaliação laboratorial e radiológica dos pacientes ao diagnóstico (THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1989)	14
Tabela 3	Critérios de resposta ao tratamento	16
Tabela 4	Manifestações clínicas relatadas ao diagnóstico das 33 crianças portadoras de HCL	45
Tabela 5	Manifestações relatadas ao diagnóstico	46
Tabela 6	Evolução dos cinco pacientes com disfunção orgânica ao diagnóstico	49
Tabela 7	Crianças portadoras de HCL tratadas no HC-UFMG no período de 1988 a 2004	54

**LISTA DE FIGURAS**

	Pág.	
Figura 1	Protocolo de tratamento do estudo LCH-I	20
Figura 2	Protocolo de tratamento do estudo DAL-HX 83: Indução de remissão	23
Figura 3	Protocolo de tratamento do estudo DAL-HX 83: Manutenção de remissão nos grupos A, B e C	23
Figura 4	Protocolo de tratamento do Estudo DAL-HX 90: Indução de remissão	24
Figura 5	Protocolo de tratamento do Estudo DAL-HX 90: Manutenção da remissão	24
Figura 6	Protocolo de tratamento do estudo LCH – II	27
Figura 7	Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço A	29
Figura 8	Protocolo de tratamento de manutenção do estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço A	30
Figura 9	Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do Estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço B	30
Figura 10	Protocolo de tratamento de manutenção do Estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço B	31
Figura 11	Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do Estudo LCH III: Grupo 2 – Pacientes de “baixo risco”	32
Figura 12	Protocolo de tratamento de manutenção do Estudo LCH III: Grupo 2 – Pacientes de “baixo risco”	32
Figura 13	Protocolo de tratamento inicial do Estudo LCH III: Grupo 3 – Pacientes com doença óssea multifocal e doenças em “sítios especiais”	33
Figura 14	Protocolo de tratamento de manutenção do Estudo LCH III: Grupo 3 – Pacientes com doença óssea multifocal e doenças em “sítios especiais”	33
Figura 15	Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com a faixa etária	43
Figura 16	Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com o grau de certeza diagnóstica	43
Figura 17	Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com o tratamento inicial. Em que: T0 = não tratados; T1 = prednisona isolada; T2 = vimblastina + prednisona; T3 = VP-16 + prednisona; T4 = exérese cirúrgica e T5 = Outros	47
Figura 18	Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com a resposta ao tratamento inicial. Onde: R1 = resposta completa; R2 = resposta intermediária; R3 = ausência de resposta	48
Figura 19	Probabilidade de sobrevida global das 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre a curva representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos	49
Figura 20	Probabilidade de sobrevida livre de eventos em 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre a curva representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos	51

	Pág.	
Figura 21	Probabilidade de sobrevida livre de eventos em 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre as curvas representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos	52
Figura 22	Lesões cutâneas (paciente Id 28).	82
Figura 23	Lesões cutâneas (paciente Id 28).	82
Figura 24	Lesão osteolítica em fíbula direita (paciente Id 28).	83
Figura 25	Lesão em couro cabeludo (paciente Id 3).	83
Figura 26	Lesões em palato (paciente Id 1).	84
Figura 27	Lesões em palato (paciente Id 1).	84
Figura 28	Lesão osteolítica em osso frontal (paciente Id 4).	85
Figura 29	Lesões osteolíticas em osso frontal e occipital (paciente Id 4).	85
Figura 30	Lesão osteolítica em fêmur esquerdo (paciente Id 4).	86

## RESUMO

**Objetivos:** Descrever a apresentação clínica da Histiocitose das Células de Langerhans (HCL) e comparar a evolução da doença de acordo com a idade, gênero, estadiamento e tratamento utilizado.

**Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os dados referentes a 33 crianças com HCL acompanhadas no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 1988 a 2004.

**Resultados:** A idade ao diagnóstico variou de dois meses a dezesseis anos (mediana de 2,5 anos). Dezesete crianças eram do sexo masculino. O tempo de seguimento variou de 21 dias a 16,2 anos (mediana de 3,4 anos). As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico foram lesões osteolíticas, linfadenomegalia e lesões de pele. A sobrevida global (SGLO) para todo o grupo foi de 86,1% aos 16 anos (intervalo de confiança a 95%: 66,6% a 94,6%). Todos os óbitos ocorreram em pacientes com doença multissistêmica e disfunção orgânica ao diagnóstico. Os pacientes que apresentaram resposta “melhor” à sexta semana de tratamento, apresentaram uma probabilidade estimada de SGLO significativamente maior em relação aos que apresentaram progressão da doença. A SGLO foi significativamente maior para os portadores de doença em um único sistema em comparação com os que apresentavam doença multissistêmica. A probabilidade de sobrevida livre de eventos (SLE) para todo o grupo foi de 30,9% aos 16 anos (intervalo de confiança a 95%: 15,6% a 47,5%), sendo significativamente maior para os portadores de doença em um único sistema. A idade, o gênero e o tratamento utilizado não mostraram diferença significativa em relação à variável SLE. A seqüela mais comum foi o *diabetes insipidus* que ocorreu em 21% dos pacientes. Não foi observado nenhum caso de neoplasia secundária.

**Conclusão:** A HCL apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas, com alta taxa de recidivas, porém com baixa taxa de mortalidade.

## ABSTRACT

**Objectives:** Describe the clinical presentation of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) and compare the illness outcome in relation to age, sex, staging and treatment.

**Methods:** Retrospective data from 33 children with LCH, diagnosed at Hospital of Clinics, Federal University of Minas Gerais from 1998 to 2004 were analyzed.

**Results:** The age at diagnosis ranged from 2 months to 16 years. There were 17 males. The observation period ranged from 21 days to 16.2 years (median of 3.4 years). Bone, lymph nodes and skin lesions were the most frequent manifestations at diagnosis. The estimated overall survival (OS) probability was 86.1% at 16 years (95% confidence interval: 66.6% to 94.6%). All deaths occurred in children with multisystemic disease and organ dysfunction at diagnosis. OS was higher for patients who were “better” after 6 weeks of initial therapy. The OS probability was significantly higher for those patients with single-system disease. The probability of event-free survival (EFS) at 16 years survival was 30.9% (95% confidence interval: 15.6% to 47.5%); it was significantly higher for those patients with single-system disease. Age, gender and treatment were not significantly associated with EFS. *Diabetes insipidus* was reported in 21% of patients and was the most common sequela. No secondary malignancy was observed.

**Conclusion:** The clinical manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis vary widely. Although the mortality rate is low, disease reactivation is almost the rule.

## SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	2
2.1. Aspectos históricos .....	2
2.2. Etiopatogenia .....	4
2.3. Histologia .....	6
2.4. Manifestações clínicas e laboratoriais .....	6
2.5. Critérios diagnósticos, de resposta ao tratamento, avaliação ao diagnóstico e estadiamento .....	12
2.5.1. Critérios diagnósticos .....	12
2.5.2. Avaliação ao diagnóstico .....	12
2.5.3. Estadiamento .....	15
2.5.4. Critérios de resposta ao tratamento .....	16
2.6. Tratamento .....	16
2.6.1. Tratamento da doença localizada .....	17
2.6.2. Tratamento da doença multissistêmica .....	19
2.6.2.1. Protocolo do estudo LCH I .....	19
2.6.2.2. AIEOP-CNR-HX .....	22
2.6.2.3. DAL-HX 83/90 .....	22
2.6.2.4. LCH II .....	26
2.7. Seqüelas .....	35
2.8. Prognóstico .....	37
3. OBJETIVOS .....	39
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	40
4.1. Critérios de diagnóstico .....	40
4.2. Estadiamento .....	41
4.3. Esquema terapêutico inicial .....	42
4.4. Critérios de resposta ao tratamento .....	42
4.5. Métodos Estatísticos .....	43
5. RESULTADOS .....	44
5.1. Manifestações clínicas ao diagnóstico .....	45
5.2. Estadiamento ao diagnóstico .....	48
5.3. Resposta inicial ao tratamento .....	48
5.4. Resposta ao tratamento de acordo com o estadiamento .....	50
5.5. Evolução dos pacientes .....	50
5.6. Seqüelas e Complicações .....	54
6. DISCUSSÃO .....	55
6.1. Características gerais da casuística .....	55
6.2. Manifestações clínicas ao diagnóstico .....	57
6.3. Estadiamento ao diagnóstico .....	60
6.4. Resposta ao tratamento inicial e evolução dos pacientes .....	60
6.5. Seqüelas .....	64
7. CONCLUSÕES .....	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
9. ANEXO .....	76

## 1. INTRODUÇÃO

A Histiocitose das Células de Langerhans (HCL) é uma doença rara e pouco conhecida, descrita pela primeira vez há cerca de 140 anos. Trata-se de uma proliferação clonal envolvendo as Células de Langerhans. Possui apresentação clínica pleomórfica com evolução e prognósticos variados. Essa diversidade de manifestações clínicas e laboratoriais freqüentemente ocasiona dificuldades no diagnóstico e classificação da doença que, provavelmente, é subdiagnosticada. Apesar da baixa mortalidade, algumas formas da doença possuem alta morbidade com possibilidade de seqüelas incapacitantes.

Apesar de muitos avanços no entendimento e tratamento da doença, várias questões ainda permanecem obscuras: a etiopatogenia não está bem estabelecida; não se conhece a incidência nas diferentes regiões do mundo e restam dúvidas em relação à intensidade e à duração adequada do tratamento para cada grupo de pacientes.

Poucos relatos sobre experiências brasileiras no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com HCL foram encontrados na literatura (RIBEIRO et al., 2003b; ALBUQUERQUE et al., 2002). O primeiro grupo cooperativo brasileiro para tratamento da HCL somente foi constituído no ano de 2003, pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). No entanto, assim como outros grupos de estudo, também enfrenta dificuldades pela falta de dados sobre a epidemiologia da doença no País.

Em Minas Gerais, o Grupo de Hematologia Pediátrica do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) desenvolve desde 1988 uma linha de pesquisa que se dedica ao estudo da HCL. A partir de casos diagnosticados neste serviço, em 1989 seis crianças foram incluídas em um estudo clínico pioneiro para a avaliação da eficácia terapêutica do Etoposide (VP-16) (VIANA et al., 1991). Desde então, 33 pacientes foram diagnosticados e tratados pelo Grupo. Os resultados parciais deste estudo foram apresentados no X Congresso Mineiro de Pediatria em abril de 2003 (RIBEIRO et al., 2003a).

É importante ressaltar que, levando-se em conta a raridade da doença, estudos cooperativos são fundamentais para o melhor entendimento da mesma. Entretanto, tendo em vista a escassez de dados na literatura sobre a HCL no Brasil, este estudo pretende contribuir com os dados obtidos a partir da experiência do Serviço de Hematologia do HC-UFMG, que é referência para o tratamento da doença.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A Histiocitose das Células de Langerhans é uma doença rara, com incidência anual na faixa pediátrica estimada em três a quatro por milhão (HAMRE et al., 1997). A HCL pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária, acometendo principalmente crianças, com pico de incidência entre um e quatro anos de idade (ARICÒ, 2004; NICHOLSON, EGELER & NESBIT, 1998; EGELER & D'ANGIO, 1995; BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994). Afeta com maior frequência crianças do sexo masculino.

### 2.1. Aspectos históricos

Em 1868, Paul Langerhans, estudante de Medicina da Faculdade de Berlim, descreveu as células dendríticas do estrato germinativo da epiderme que, em 1875, foram denominadas de células de Langerhans. As células de Langerhans não receberam muita atenção nos 100 anos que se seguiram à primeira descrição e menos de 100 artigos na literatura médica entre 1868 e 1973 se referem a elas (LAMPERT, 1998).

Paralelamente à descoberta de Paul Langerhans, em 1865, Thomas Smith publicou o caso de uma criança de quatro anos com três grandes falhas ósseas no crânio. Na época pensou-se tratar de um defeito congênito, porém a descrição do caso vista de forma retrospectiva, mostrou-se compatível com um quadro de HCL (BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994).

Alguns anos mais tarde, em 1893, Dr. Alfred Hand, da Filadélfia, publicou um relato de caso de uma criança de três anos, com quadro de exoftalmia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões de pele, *diabetes insipidus* e lesões líticas no crânio. Em 1915, Dr. Schüller, em Viena, observou lesões líticas no crânio de três pacientes, algumas com cicatrização espontânea. Logo após, em 1919, Dr. Christian, de Boston, relatou o caso de outro paciente que apresentava lesões líticas, exoftalmia, *diabetes insipidus* e úlceras gengivais.

Em 1924, Dr. Letterer, na Universidade de Würzburg (Alemanha), descreveu o quadro de um lactente de seis meses com *rash* cutâneo difuso, febre, taquipnéia, hepatoesplenomegalia, anemia e trombocitopenia. A criança faleceu por progressão da doença. Observou-se que a moléstia era causada por proliferação de células semelhantes às do sistema reticuloendotelial. Aproximadamente dez anos mais tarde, Dr. Siwe observou



quadro semelhante ao descrito por Letterer, em uma criança de 16 meses, que também faleceu, e novamente foi encontrada infiltração por células que pareciam ser derivadas do sistema reticuloendotelial.

Enquanto esses e outros relatos surgiam, Dr Farber, em Boston, concluiu que eles tinham em comum a infiltração por um mesmo tipo celular.

Subseqüentemente, em 1953, Dr. Louis Lichtenstein (Los Angeles), sugeriu que o chamado granuloma eosinofílico do osso – doença óssea localizada –, a doença multifocal – doença de Hand-Schüller-Christian – e a forma sistêmica mais grave, denominada doença de Letterer-Siwe, representavam, na verdade, diferentes manifestações de uma mesma enfermidade envolvendo o sistema reticuloendotelial. Propôs, então, o nome Histiocitose X como denominação provisória para essa moléstia (ARCECI, 1999).

Em 1961, Birbeck e colaboradores detectaram uma estrutura específica no citoplasma das células de Langerhans, com o auxílio da microscopia eletrônica. Os grânulos de Birbeck se tornaram, desde então, um marcador morfológico dessas células (LAMPERT, 1998).

Em 1965, Basset descobriu grânulos ultraestruturais dentro do citoplasma das grandes células presentes na biópsia do pulmão de uma mulher de 40 anos de idade com granuloma eosinofílico pulmonar. Análises realizadas anteriormente em lesões de pacientes portadores de Histiocitose X não haviam identificado esses grânulos. Posteriormente, investigações sistemáticas de lesões ósseas e cutâneas mostraram que esses grânulos eram um achado constante e representavam um marcador de grandes células semelhantes a histiócitos, características das lesões de Histiocitose X. Eles foram denominados corpúsculos X (HUANG & ARCECI, 1999).

Em 1973, pesquisadores do Hospital for Sick Children (Paris), baseados na similaridade morfológica das células de Langerhans com as células anormais da histiocitose X, incluindo a presença dos grânulos de Birbeck, finalmente mencionam as células de Langerhans como a origem da Histiocitose X (HUANG & ARCECI, 1999).

Em 1987, o estabelecimento da *International Histiocyte Society* levou à reclassificação das histiocitoses em três classes maiores. A classe I foi denominada Histiocitose das Células de Langerhans e substituiu as diferentes nomenclaturas utilizadas historicamente – histiocitose X, granuloma eosinofílico, síndrome de Hand-Schuller-Christian, doença de Letterer-Siwe, síndrome de Hashimoto-Pritzker, granulomatose de células de Langerhans, histiocitose cutânea pura, histiocitose tipo II e reticuloendoteliase

não-lipídica – e que expressavam a variedade de manifestações clínicas que caracterizam a doença (FAVARA et al., 1997).

Na classe II, foram incluídas as histiocitoses de células não-Langerhans, sendo as mais comuns a linfo-histiocitose hemofagocítica e a síndrome hemofagocítica relacionada à infecção. A classe III engloba as desordens malignas dos histiócitos – leucemia monocítica aguda, linfomas histiocíticos verdadeiros e histiocitose maligna (FAVARA et al., 1997; EGELER et al., 1995; THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1987).

## 2.2. Etiopatogenia

A HCL é considerada, atualmente, uma proliferação clonal das células de Langerhans cuja etiopatogenia é desconhecida (GEISSMANN et al., 2001). Métodos baseados na inativação do cromossomo X têm demonstrado que as células de Langerhans CD1a positivas, presentes nas lesões de pacientes com HCL, são de origem clonal. Esse achado tem sido demonstrado em diversas formas da doença (FAVARA et al., 1997). Entretanto a presença de clonalidade não é suficiente para caracterizar a doença como uma neoplasia (YU et al., 1994). Além disso, foram encontradas populações celulares não-clonais em nódulos pulmonares retirados de adultos com HCL (ARICÒ, 2004; DONADIEU, 2004). As características histopatológicas, a ocorrência de remissões espontâneas e a possibilidade de resposta ao tratamento com imunossuppressores sugerem que a doença não seja um processo maligno (NEZELOF & BASSET, 2004; RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2002; MAHMOUD, WANG & MURPHY, 1991). Na literatura foram encontrados vários artigos onde os autores discutem a possibilidade da doença ser de origem neoplásica, assim como a existência ou não, de fatores predisponentes imunológicos, virais e genéticos, sem uma conclusão definitiva (EGELER, ANNELS & HOGEDOORN, 2004; NEZELOF & BASSET, 2004; McCLAIN, 2004; BANK et al., 2002; WILLMAN & McCLAIN, 1998; KANNOURAKIS, SCI & ABBAS, 1994; WILLMAN, 1994; CLINE, 1994).

As múltiplas alterações imunológicas – níveis aumentados de imunoglobulinas, diminuição da atividade das células T supressoras, diminuição da atividade tímica – descritas nos pacientes portadores de HCL provavelmente representam o efeito das células

de Langerhans anormais sobre o sistema imune e não uma alteração imunológica primária (ARCECI, 2002; ARCECI, 1999; OSBAND, et al., 1981).

Não foram detectadas variações sazonais, geográficas ou raciais, o que diminui a possibilidade da causa ser de origem infecciosa. Contudo, LEAHY et al. (1993) examinaram, retrospectivamente, por reação em cadeia de polimerase (PCR), tecidos de lesões de 30 pacientes e encontraram DNA do Herpes vírus tipo 6 em 63% de 16 pacientes com doença extra-óssea e em 29% de 14 pacientes com doença limitada ao osso. Esses achados não foram confirmados por MC CLAIN et al. (1994) citado por EGELER & D'ANGIO (1995) que estudaram 56 pacientes e não conseguiram detectar DNA viral nas lesões, seja com o uso de PCR ou por meio de estudos ultraestruturais.

Pesquisadores franceses realizaram um estudo caso-controle, utilizando informações obtidas por meio de questionários, com o objetivo de avaliar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da HCL. Nesse estudo foram incluídos 177 pacientes portadores de HCL, diagnosticados no período de 1971 a 1986, com idade inferior a 21 anos. Os autores encontraram um risco aumentado para o aparecimento da doença entre as crianças com história de exposição a solventes, história familiar de tumores benignos, infecção urinária na mãe durante a gravidez e recebimento de hemotransfusões nos seis primeiros meses de vida (HAMRE et al, 1997). Em estudo subsequente, no qual foram incluídas 459 crianças cadastradas pela *Histiocyte Society*, pesquisadores demonstraram uma associação significativa entre a presença de HCL multissistêmica e infecções pós-natais, vômitos e diarreia, e uso de medicamentos (BHATIA et al., 1997). Outros estudos são necessários para confirmação desses achados.

A associação da HCL com doenças malignas tem sido observada em uma frequência maior que a esperada. Pode estar associada à leucemia linfoblástica (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin e vários tumores sólidos. Quando associada à leucemia, a HCL aparece mais frequentemente após o tratamento da LLA, principalmente da LLA derivada das células T. Por sua vez a LMA é, geralmente, diagnosticada após o tratamento da HCL. É possível que o tratamento da HCL propicie o aparecimento de doença maligna secundária. No entanto, pode haver também uma predisposição genética para o desenvolvimento de ambas as doenças (SILVA et al., 2002; HOWARTH et al., 1999; EGELER et al., 1998).

### 2.3. Histologia

A histologia das lesões é, geralmente, uniforme, independente da gravidade da doença, mas é influenciada pelo local e pela idade das mesmas. A “lesão básica” é constituída por acúmulo e proliferação de células de Langerhans anormais, além de eosinófilos, macrófagos, linfócitos e, menos comumente, neutrófilos e plasmócitos (GOYAL et al., 1998; FAVARA & JAFFE, 1994). O infiltrado típico pode ser encontrado em vários órgãos, com intensidade de acometimento variável (ARCECI, 1999). As células de Langerhans das lesões são positivas à imuno-histoquímica para os marcadores celulares CD1a e proteína S100. A microscopia eletrônica possibilita a identificação dos grânulos de Birbeck. Os grânulos de Birbeck são a única propriedade específica dos histiócitos com fenótipo das células de Langerhans. São grânulos citoplasmáticos, em forma de raquete de tênis, cuja função exata permanece indeterminada (HUANG & ARCECI, 1999). O antígeno de superfície CD1a é menos específico, podendo ser encontrado em outras desordens histiocíticas como xantogranuloma juvenil e doença de Rosai-Dorfman. A proteína S-100 não é um marcador diagnóstico; sua presença indica a presença de histiócitos que podem ser células de Langerhans, células indeterminadas ou células dendríticas interdigitadas. É encontrada nos histiócitos da doença de Rosai-Dorfman, nos macrófagos ativados em linfonodos reacionais e em alguns casos de síndrome hemofagocítica. Outras células também podem ser S-100 positivas, como condrócitos e “*neval cells*” (NEZELOF & BASSET, 1998). A positividade dos histiócitos para esses marcadores encontra-se na tabela 1.

### 2.4. Manifestações clínicas e laboratoriais

A apresentação clínica da HCL é muito variável. Praticamente todos os tecidos podem ser acometidos pela doença, que pode manifestar-se como lesão isolada em um único órgão ou como doença disseminada com disfunção orgânica. A doença sistêmica ocorre mais freqüentemente em lactentes; 60% a 70% dos casos são diagnosticados em menores de dois anos. Já a HCL confinada ao osso tende a ocorrer em crianças acima de dois anos, mas 50% dos casos ocorrem naquelas abaixo de cinco anos (NICHOLSON, EGELER & NESBIT, 1998). Os locais mais comumente envolvidos são os ossos, pele e linfonodos.

**Tabela 1.** Marcadores dos histiócitos pelas técnicas de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica (SCHMITZ & FAVARA, 1998).

MARCADOR	TIPOS CELULARES					
	CL	CLP	Macrófagos	CI	Dendrócitos	CDI
CD1a	+	+	-	+	-	-
S-100	+	+	- *	+	-	+
Grânulos de Birbeck	+	+	-	-	-	-
CD 68	-	+ (30%)	+	-	+	-

\* podem ser positivos sob certas circunstâncias, por exemplo, quando ativados. † CL = Células de Langerhans “normais”; CLP = Células de Langerhans patológicas; CI = Células indeterminadas; CDI = Células dendríticas interdigitadas.

As lesões osteolíticas são muito comuns na HCL, havendo relatos de incidência de 80% a até próxima de 100%. O envolvimento ósseo pode ser isolado ou concomitante com outros sítios (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 1996). A localização mais freqüente é o crânio, seguido pelos ossos longos, costelas, vértebras e pelve. Os ossos das mãos e pés raramente são atingidos. No crânio, a calota é o local mais comumente atingido e a placa pétrea do osso temporal é a parte mais freqüentemente acometida da base do crânio. Em um terço dos casos as lesões são bilaterais (AZOUZ et al., 2005).

Geralmente, as lesões líticas manifestam-se como tumefações dolorosas ou não. Pode haver edema das partes moles adjacentes e ulceração subsequente. Quando há acometimento orbitário, pode ocorrer proptose. As complicações dependem do local afetado. Na coluna vertebral pode levar a compressão ou colapso vertebral. Quando a mastóide está acometida, existe a possibilidade de haver extensão do processo para o ouvido médio, com destruição dos ossículos e surdez (ARICÒ & EGELER, 1998). As lesões mandibulares podem levar à perda de dentes. Apresentações clínicas raras, como hematoma extradural e hipercalcemia grave secundária a lesões líticas extensas, também são descritas (CHEN et al., 2000; THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 1996).

Em todos os casos com suspeita clínica de HCL deverá ser realizada radiografia simples de tórax, do esqueleto e crânio. A radiografia simples é o exame de escolha para o

diagnóstico e acompanhamento da maioria das lesões osteolíticas. Algumas vezes, em casos de lesões persistentes, pode ser necessário o uso de cintilografia para avaliar a presença de atividade da doença. Habitualmente, repete-se a radiografia dos locais acometidos em seis semanas a fim de avaliar a resposta ao tratamento (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002; SARTORIS & PARKER, 1984). O uso da tomografia computadorizada (TC) fica reservado para os casos de suspeita da presença de lesões não definidas pela radiografia e, também, para as áreas anatomicamente complexas. Recomenda-se que seja realizada nos casos de acometimento do ouvido, na presença de lesões em ossos temporais à radiografia, lesão da coluna vertebral e da base do crânio. Nesses casos é muito útil para avaliar a resposta ao tratamento, detectando a presença de atividade nas lesões (MEYER & CAMARGO, 1998). A ressonância magnética deverá ser realizada quando houver necessidade de se determinar mais precisamente acometimento de tecidos moles, como nos casos de suspeita de compressão medular. É também o exame de escolha para a avaliação da hipófise (GROIS et al., 2004).

O envolvimento cutâneo é observado em mais de um terço dos pacientes portadores de HCL. Ocorre como sítio único da doença em aproximadamente 10% dos casos, mas pacientes que, inicialmente, parecem ter doença localizada podem progredir para doença multissistêmica. Atinge preferencialmente zonas intertriginosas. As lesões podem ser semelhantes às da dermatite seborréica. Inicialmente, aparecem pápulas eritematosas a amarronzadas que podem progredir para ulceração e despigmentação, sendo algumas vezes pruriginosas. Podem, também, manifestar-se como nódulos eritematosos com petéquias, geralmente na região da face, região peri-nasal e pré-auricular. Quando acometem o couro cabeludo podem levar à alopecia. A vulva é um sítio relativamente comum em mulheres mais velhas, porém não nas crianças. A genitália externa masculina raramente é acometida (BATEY & SAMAYOA, 2002; ARICÒ & EGELER, 1998).

Os pacientes com acometimento de linfonodos, especialmente os da região cervical e axilas, ou ossos, podem desenvolver lesões cutâneas sobre o sítio acometido (SCHMITZ & FAVARA, 1998).

A forma variante de Hashimoto-Pritzker é uma doença cutânea autolimitada. Aparece geralmente no período neonatal, com pequenos nódulos, pápulas e vesículas que lembram varicela em fase de cicatrização. Qualquer parte do corpo pode ser afetada, inclusive região palmar e plantar. Ocorre regressão espontânea em poucas semanas (BAYLACH, et al., 2002; ARICÒ & EGELER, 1998, HASHIMOTO et al., 1991). Apesar do curso benigno e freqüente auto-resolução na maior parte dos pacientes com essa forma

de HCL, um estudo de quatro casos mostrou que pode haver disseminação ou recaída da doença, enfatizando que o curso clínico é variável, havendo necessidade de seguimento em longo prazo (LONGAKER et al., 1994).

Os linfonodos podem estar aumentados em associação com doença óssea e, ou, cutânea subjacente, ou estarem acometidos como parte de doença sistêmica. Como apresentação inicial, estão alterados em menos de 10% dos casos. A cadeia mais freqüentemente afetada é a cervical (KUMAR et al., 2001; ARICÒ & EGELER, 1998).

A infiltração da medula óssea, causando pancitopenia, é relativamente comum em pacientes com doença disseminada. No estudo multicêntrico LCH I, realizado pela *Histiocyte Society*, foi possível documentar infiltração medular em 18% dos pacientes com doença sistêmica, sendo que 33% apresentavam alterações hematológicas no exame do sangue periférico (ARICÒ & EGELER, 1998).

A hepatomegalia é freqüentemente encontrada nos pacientes com doença multissistêmica. O aumento do fígado pode dever-se à infiltração por células de Langerhans, o que deve ser documentado histologicamente. Outras explicações possíveis seriam a hiperativação inflamatória sistêmica com hiperplasia das células de Kupfer e hepatomegalia colestática por linfadenomegalia portal (BROADBENT et al., 1994).

A esplenomegalia é encontrada em aproximadamente 5% dos pacientes ao diagnóstico, sendo que na doença refratária pode contribuir para a ocorrência de citopenias. Existe uma descrição de ruptura esplênica como a causa da morte de uma criança com HCL (SCHMITZ & FAVARA, 1998).

O acometimento pulmonar isolado ocorre mais freqüentemente em adultos. Nas crianças habitualmente faz parte do quadro da doença multissistêmica (ARICÒ, 2004; MALPAS, 1998; BAUMGARTNER et al., 1997; MALPAS & NORTON, 1996). Manifesta-se por tosse, taquipnéia e esforço respiratório. Algumas vezes, o diagnóstico é feito acidentalmente, por meio de uma radiografia de tórax que mostra infiltrado intersticial devido aos micronódulos. Nos adultos e crianças mais velhas, pode ocorrer pneumotórax por rompimento de cavitações dos micronódulos fibróticos coalescentes. O diagnóstico é feito por meio da biópsia pulmonar ou pela presença de células de Langerhans em amostras de lavado broncoalveolar (ARICÒ & EGELER, 1998).

O acometimento da cavidade oral, com ulceração da mucosa gengival ou do palato, geralmente sem lesões líticas da mandíbula ou maxila, é comum. Os sulcos do palato, especialmente os adjacentes aos molares superiores, estão espessados e a mucosa tem um aspecto granular quando há infiltração pela doença. A erupção prematura dos dentes

definitivos ou a perda de dentes “de leite” é característica da HCL (BROADBENT et al., 1994). Nos pacientes com envolvimento da cavidade oral, devem ser realizadas radiografias dentais panorâmicas da mandíbula e da maxila e, se estiverem alteradas, recomenda-se que sejam repetidas a cada seis meses (THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1989).

O envolvimento intestinal, com enteropatia perdedora de proteínas, vômitos e diarreia, é raro. Para o seu diagnóstico é necessária a realização de biópsia que revele infiltração da mucosa e submucosa (ARICÒ & EGELER, 1998).

O *diabetes insipidus* é a endocrinopatia mais comum na HCL, sendo diagnosticado algumas vezes antes da HCL. É mais freqüente nos pacientes com doença óssea envolvendo o crânio, principalmente naqueles com doença sistêmica (HAUPT et al., 2004; EGELER & D'ANGIO, 1995). A análise retrospectiva dos 1524 pacientes registrados nos estudos cooperativos internacionais DAL HX-83/90, LCH I e LCH II, revelou que os pacientes com envolvimento dos ossos temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e ossos da órbita com extensão tumoral intracraniana apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de *diabetes insipidus*. As lesões localizadas nesses ossos são atualmente denominadas lesões de risco para o sistema nervoso central (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

O diagnóstico do *diabetes insipidus* é realizado pelo teste de privação de líquidos e, quando disponível, por dosagem sérica da vasopressina. A ressonância magnética constitui o método de imagem de escolha, podendo evidenciar espessamento da haste hipofisária e perda do sinal do brilho posterior (ARICÒ & EGELER, 1998).

Os pacientes também têm risco de desenvolver deficiência de hormônios da hipófise anterior e doença do parênquima cerebral (GROIS et al., 2004). Até 50% dos pacientes com *diabetes insipidus* apresentam deficiência concomitante de hormônio do crescimento (BROADBENT & GADNER, 1998). A deficiência do hormônio do crescimento é a segunda endocrinopatia mais freqüente entre os portadores de HCL (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 2004). Entretanto o déficit de crescimento das crianças com HCL provavelmente é multifatorial. Podem contribuir a má absorção intestinal por envolvimento intestinal oculto, produção persistente de citocinas pela doença crônica e tratamento com corticosteróides (BROADBENT et al., 1994).



A deficiência do hormônio tireoidiano pode ocorrer como resultado do acometimento da hipófise anterior ou, mais raramente, por infiltração da própria tireóide (CHONG, 1996). Hipertireoidismo também pode ocorrer.

Outras endocrinopatias descritas são: deficiência de gonadotrofinas, deficiência de corticotrofinas e panhipopituitarismo (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 2004).

O envolvimento cerebral, que não o do eixo hipotalâmico-hipofisário, é pouco comum, entretanto tem sido encontrado precedendo o diagnóstico da HCL e até 20 anos após o diagnóstico inicial (MONTELLA, INSABATO & PALMIERI, 2004; HUND et al., 1999; GROIS et al., 1998). Parece não haver diferenças em relação ao sexo e idade ao diagnóstico entre os pacientes com e sem envolvimento do sistema nervoso central, mas o envolvimento do sistema nervoso central é mais comum entre os portadores de doença multissistêmica e de lesões ósseas cranianas (GROIS et al., 1998). A doença primária do SNC é mais comum em adultos (HUND et al., 1999). Virtualmente qualquer parte do sistema nervoso central pode ser afetada (D'ANGIO, 1997). Clinicamente são distinguidos quatro grupos de pacientes: os com acometimento do eixo hipotalâmico-hipofisário; os que apresentam lesões com efeito de massa cujos sintomas dependem do local da lesão; os que apresentam disfunção neurológica seguindo geralmente via cerebelar-pontina (como anormalidades de reflexos, ataxia, comprometimento intelectual, tremores, disartria), com progressão variável para deterioração do sistema nervoso central; e os pacientes com sobreposição dos sintomas e sinais descritos. Foi encontrado um relato de caso de uma criança com diagnóstico por necropsia de HCL, que faleceu seis semanas após o início de um quadro súbito de ataxia, disartria e infiltrado pulmonar reticulonodular à radiografia torácica, sem sintomas respiratórios. A ressonância nuclear magnética do encéfalo era normal. O diagnóstico foi feito através do infiltrado pulmonar por células de Langerhans, o estudo do tecido cerebral não mostrava infiltração, somente gliose focal cerebelar (POLIZZI et al., 2002).

Os pacientes com evidências de envolvimento do sistema nervoso devem ser submetidos a uma avaliação endocrinológica completa, estudo do líquido, ressonância nuclear magnética, testes neuropsicométricos e motores. A biópsia cerebral deve ser realizada em alguns casos (GROIS et al., 1998).

## **2.5. Critérios diagnósticos, de resposta ao tratamento, avaliação ao diagnóstico e estadiamento**

Por se tratar de uma doença rara e com comportamento clínico muito variável, é crucial o estabelecimento de critérios clínicos e histopatológicos uniformes para o diagnóstico e estratificação dos pacientes, bem como para a avaliação da resposta ao tratamento.

A definição desses critérios pela *Histiocyte Society Writing Group*, em 1987, possibilitou a comparação de resultados e o surgimento de estudos cooperativos internacionais que contribuíram para um melhor entendimento da HCL e o desenvolvimento de terapias mais efetivas.

### **2.5.1. Critérios diagnósticos**

De acordo com a *International Histiocyte Society*, o diagnóstico presuntivo é baseado nos achados histológicos convencionais. O diagnóstico provável é feito pela microscopia ótica característica, associada à positividade de duas das seguintes reações histoquímicas: proteína S100, manosidase, ATPase ou lecitina de amendoim. O diagnóstico definitivo requer a demonstração de grânulos de Birbeck nos histiócitos à microscopia eletrônica, ou a positividade do antígeno de superfície CD1a pela imuno-histoquímica (EGELER& D'ANGIO, 1995).

### **2.5.2. Avaliação ao diagnóstico**

Ao diagnóstico deverá ser realizada uma história completa, pesquisando-se a ocorrência de dor, febre, perda de apetite, poliúria e polidipsia. O exame clínico deve incluir medida da temperatura, altura, peso e perímetro cefálico. Estes, se possível, devem ser comparados a medidas anteriores. Atenção especial deve ser dada à presença de lesões de pele, anormalidades orbitárias, implantação dentária, cavidade oral, diminuição da audição, edema sobre ossos, dispnéia, taquipnéia, linfadenomegalias, tamanho do fígado e do baço, presença de icterícia e de anormalidades neurológicas (THE CLINICAL WRITING GROUP OF THE HISTIOCYTE SOCIETY, 1989).

De acordo com a *Histiocyte Society*, os exames que devem ser realizados de rotina em todos os pacientes com diagnóstico de HCL estão listados no tabela 2.

O Protocolo do Terceiro Estudo Internacional para Tratamento da HCL (LCH III), conduzido pela *Histiocyte Society* recomenda a repetição da radiografia das lesões líticas após as seis primeiras semanas de tratamento e a cada três meses após o término do tratamento (até aparecerem sinais de regressão) para todos os pacientes com doença multissistêmica e para os pacientes com doença óssea multifocal ou com doença em sítios especiais. Em relação aos exames laboratoriais (função hepática, renal, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, osmolalidade urinária), recomenda repetição trimestral para os pacientes com HCL multissistêmica e semestralmente para os portadores de doença óssea multifocal e com doença em sítios especiais, durante o primeiro ano após o término do tratamento (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

Outros exames podem estar indicados em determinados pacientes, mas não são recomendados de rotina. O mielograma deverá ser realizado em pacientes que apresentem anemia, leucopenia ou trombocitopenia (THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1989). O LCH III recomenda a realização de mielograma e biópsia de medula óssea para pesquisa de antígeno CD1a em todos os pacientes portadores de HCL multissistêmica (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

Nos casos com acometimento da cavidade oral, recomenda-se a realização de radiografias dentárias panorâmicas da mandíbula e da maxila (EGELER & D'ANGIO, 1995).

A biópsia hepática deve ser realizada nos casos de disfunção hepática, inclusive nos casos de hipoproteinemia que não seja devida à enteropatia perdedora de proteínas, para se diferenciar doença ativa de cirrose. A biópsia deverá ser repetida nos casos em que houver resolução das lesões nos sítios da doença, mas persistência de disfunção hepática (THE CLINICAL WRITING GROUP OF THE HISTIOCYTE SOCIETY, 1989).

Os testes de função pulmonar estão indicados quando os pacientes apresentam anormalidades na radiografia de tórax, taquipnéia ou dispnéia. A biópsia pulmonar deverá ser realizada nos pacientes que apresentam radiografia torácica alterada, antes do início da quimioterapia, para excluir infecções oportunistas. Não há necessidade de sua realização nos casos em que o diagnóstico for possível por meio de lavado broncoalveolar (EGELER & D'ANGIO, 1995).

A biópsia do intestino deve ser realizada nos casos de diarreia crônica inexplicável e evidência de má absorção, para verificar o acometimento pela HCL (EGELER & D'ANGIO, 1995).

Nos pacientes que apresentam anormalidades neurológicas, visuais ou hormonais, deverá ser realizada a tomografia computadorizada do encéfalo e, se possível, ressonância nuclear magnética.

A avaliação endocrinológica está indicada em todos os casos que apresentam alterações do hipotálamo ou hipófise nos exames de imagem, baixa estatura, *diabetes insipidus*, puberdade precoce, atraso no desenvolvimento sexual e deficiência de crescimento (EGELER & D'ANGIO, 1995).

**Tabela 2.** Avaliação laboratorial e radiológica dos pacientes ao diagnóstico (THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1989).

<b>INTERVALO PARA REPETIÇÃO DOS EXAMES SE</b>			
<b>EXAME</b>	<b>Alterado</b>	<b>Inalterado</b>	<b>Lesão óssea única</b>
Hemograma completo	Mensalmente	A cada seis meses	Não é necessário repetir
Coagulograma	Mensalmente	A cada seis meses	Não é necessário repetir
AST, ALT, FA, Bilirrubinas totais e frações, proteínas totais e frações	Mensalmente	A cada seis meses	Não é necessário repetir
Radiografia de tórax PA e perfil	Mensalmente	A cada seis meses	Não é necessário repetir
Radiografia de crânio e de ossos longos	A cada seis meses†	Não é necessário repetir	Uma vez após seis meses
Teste de privação de líquidos	A cada seis meses	A cada seis meses	Não é necessário repetir

\* AST = Aspartato aminotransferase; ALT = Alanina aminotransferase; e FA = Fosfatase alcalina.

† o protocolo LCH III recomenda a repetição ao final das seis primeiras semanas de tratamento e cada três meses após o término do tratamento até aparecerem sinais de resolução.

Os pacientes que apresentam diminuição da acuidade auditiva ou surdez devem ser avaliados por otorrinolaringologista e submetidos a audiograma a cada seis meses (THE CLINICAL WRITING GROUP OF HISTIOCYTE SOCIETY, 1989). A realização de ressonância nuclear magnética com contraste é recomendada pelo protocolo LCH III.

As dificuldades para diagnosticar a HCL resultam mais freqüentemente do fato de não se cogitar do diagnóstico, não existindo grandes problemas para diferenciá-la de outras patologias (ARICÒ & EGELER, 1998; BROADBENT et al., 1994). As lesões ósseas,

principalmente quando solitárias, podem lembrar radiologicamente tumores malignos. As lesões de pele frequentemente são confundidas com dermatite seborréica e, algumas vezes, diagnosticadas como dermatite da área das fraldas, quando acometem a região inguinal e perianal. A HCL deve ser diferenciada histologicamente da doença de Rosai-Dorfman, quando se apresenta como linfadenopatia cervical. A distinção entre a HCL e as linfocitoses hemofagocíticas familiar ou esporádica geralmente não traz problemas, pela presença nestas últimas, de hemofagocitose na medula óssea, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia (ARICÒ & EGELER, 1998).

### 2.5.3. Estadiamento

No estadiamento proposto pela *International Society*, os pacientes são classificados de acordo com a extensão da doença em dois grupos principais (GADNER et al., 2001):

1 - Pacientes com doença de um único sistema:

A) Doença em sítio único: lesão óssea solitária, doença de pele isolada, linfonodo único.

B) Doença em múltiplos sítios: múltiplas lesões ósseas, envolvimento de vários linfonodos.

2 - Pacientes com doença multissistêmica: envolvimento de mais de um órgão, com ou sem disfunção orgânica.

Os pacientes que apresentam linfonodos aumentados secundários à lesão óssea ou cutânea subjacente, ou lesões cutâneas restritas aos locais de acometimento ósseo ou linfonodal, são considerados como tendo doença em um único sistema (BROADBENT & GADNER, 1998).

Atualmente, após a análise dos resultados dos grandes estudos cooperativos internacionais, a *Histiocyte Society* estratifica os pacientes em três grupos de risco para a participação no estudo LCH III (em andamento). Os pacientes que apresentam doença em um único sistema (exceto lesões de risco para o sistema nervoso central, lesões ósseas multifocais e lesões vertebrais) não são elegíveis para o estudo (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

### 2.5.4. Critérios de resposta ao tratamento

Para a avaliação da resposta ao tratamento, a *Histiocyte Society* definiu os critérios descritos no tabela 3 (GADNER et al., 2001).

**Tabela 3.** Critérios de resposta ao tratamento.

<b>Resposta melhor</b>	- Resolução completa. - Regressão continuada da doença.
<b>Resposta intermediária</b>	- Mista (regressão da doença, mas com aparecimento de novas lesões em outros sítios). - Doença estável.
<b>Ausência de resposta</b>	- Progressão da doença.

A caracterização do estado de atividade da doença é feita de acordo com os seguintes parâmetros:

1 - Doença inativa:

- Nenhuma evidência da doença, resolução de todos os sinais e sintomas.

2 - Doença em atividade:

- Doença em resolução: regressão dos sinais e sintomas, sem o aparecimento de novas lesões.
- Doença estável: persistência dos sinais e sintomas, sem o aparecimento de novas lesões.
- Doença em progressão: progressão dos sinais e sintomas inicialmente detectados e/ ou, reaparecimento de lesões antigas ou aparecimento de novas lesões.

Em relação às lesões osteolíticas, a regressão ou estabilidade das mesmas é considerada como resposta. Se houver aumento no tamanho ou aparecimento de novas lesões, considera-se como não resposta (GADNER et al., 2001).

## 2.6. Tratamento

O tratamento da HCL nos últimos anos reflete as mudanças que vêm ocorrendo nos conhecimentos sobre a doença. A etiopatogenia da doença permanece obscura, o que dificulta uma abordagem terapêutica racional. O tratamento baseia-se na gravidade e

história natural, seguindo princípios gerais obtidos a partir da observação clínica (BROADBENT & GADNER, 1998; McLELLAND, et al., 1990; STARLING et al., 1972).

As dúvidas sobre a etiopatogenia da HCL, se uma doença de origem infecciosa, inflamatória ou uma neoplasia maligna, levaram ao uso de tratamentos com antibióticos, esteróides e/ou drogas citotóxicas (BROADBENT & GADNER, 1998; LADISCH & GADNER, 1994; EGELER, KRAKER & VOÛTE, 1993).

O primeiro ensaio terapêutico sistematizado foi realizado em 1962 por LAHEY et al. (citado por LAHEY, 1975). As crianças foram pareadas por idade e estadio da doença, sendo divididas em grupos com tratamento e sem tratamento. Porém, o tratamento não foi controlado e incluía o uso de vários agentes. A principal conclusão desse estudo foi de que as crianças que haviam recebido algum tipo de tratamento apresentavam uma taxa de sobrevida significativamente maior. Esse achado levou à realização de vários estudos nos quais havia grande variabilidade em relação à extensão da doença, o que tornou difícil a interpretação dos resultados. Para obter uma visão mais ampla do tratamento, LADISCH & GADNER (1994) analisaram dados de sobrevida de nove estudos relacionados ao tratamento da HCL. Foram analisados 433 pacientes e a taxa de sobrevida global foi de 71%. Quando foram excluídos os pacientes com doença óssea unifocal, restaram 391 pacientes que foram classificados em três categorias: doença óssea multifocal, doença multissistêmica sem disfunção orgânica e doença multissistêmica com disfunção orgânica. Os resultados mostraram relação clara entre a extensão e gravidade da doença ao diagnóstico e a mortalidade, o que apontou a necessidade de estratificar os pacientes em grupos de risco para avaliar a resposta aos diferentes tratamentos.

### **2.6.1. Tratamento da doença em um único sistema**

Os pacientes que apresentam doença em sítio único têm bom prognóstico e geralmente não necessitam de terapia sistêmica. A decisão de se tratar ou não o paciente deve ser tomada levando-se em consideração a presença de sintomas, aspectos estéticos ou risco de acometimento da função orgânica.

As lesões ósseas únicas podem desaparecer após curetagem diagnóstica. Se houver recorrência no mesmo local ou em local diferente, e a lesão for assintomática, não é necessário o tratamento, podendo haver regressão espontânea em um período de semanas a meses. Lesões dolorosas podem ser tratadas com injeção intralesional de corticosteróides em doses que dependem do tamanho da lesão (HARRIS & WOO, 2004; GHANEM et al.,

2003; EGELER et al., 1992). Mais recentemente, a partir da análise retrospectiva dos estudos DAL HX 83/90, LCH I e LCH II, a *Histiocyte Society* está propondo o tratamento com vimblastina (VBL) e prednisona (PDN) por seis meses, dos pacientes que apresentam acometimento dos ossos temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e órbita com extensão tumoral intracraniana, pelo risco aumentado de desenvolvimento de *diabetes insipidus*. O estudo está em andamento e a eficácia do tratamento na diminuição da frequência de *diabetes insipidus* será avaliada ao seu término (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

O uso de corticóide sistêmico ou quimioterápicos pode resultar em rápida resposta, com melhora dos sintomas e cicatrização das lesões nos casos de doença óssea multifocal (BROADBENT & GADNER, 1998). Parece também haver uma menor frequência de reativação da doença óssea multifocal com o uso de quimioterapia sistêmica, conforme demonstrado nos estudos DAL-HX 83 e DAL-HX 90 (TITGEMEYER et al., 2001). O estudo que está sendo conduzido pela *Histiocyte Society*, atualmente (LCH III), recomenda o tratamento dos pacientes portadores de doença óssea multifocal por seis meses com vimblastina e prednisona, objetivando a diminuição da taxa de recidivas.

Apesar de controverso, o uso de radioterapia pode ser recomendado nos casos de lesões que podem comprometer estruturas vitais, tais como nervo óptico, haste hipofisária e medula espinhal. O protocolo do estudo LCH III recomenda o uso de radioterapia ou terapia sistêmica nos casos de lesão vertebral, mesmo que seja o único sítio da doença (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

Foi descrito o uso de Etidronato (200 mg/m<sup>2</sup>/dia por 14 dias consecutivos), com sucesso em duas crianças com diagnóstico de HCL multissistêmica. Elas apresentavam várias lesões osteolíticas refratárias, a despeito da melhora dos outros sinais e sintomas (lesões de pele e linfadenomegalia) (KAMIZONO et al., 2002). A experiência com o uso de bifosfonados em crianças ainda é, porém, muito limitada.

Doença localizada de pele pode ser tratada com o uso de corticóide tópico. Nos casos de refratariedade ou envolvimento extenso, pode ser recomendado o uso de mostarda nitrogenada (BERMAN et al., 1980), ou de psoralenos, juntamente com fototerapia com raios ultravioleta A (PUVA). O uso de terapia sistêmica pode ser indicado nos casos de acometimento cutâneo extenso (MUNN & CHU, 1998).

Nos casos de doença localizada nos linfonodos, havendo um único linfonodo acometido, a biópsia excisional pode ser o único tratamento necessário. Naqueles casos com acometimento de várias cadeias, pode ser necessário o uso de terapia sistêmica (BROADBENT & GADNER, 1998).



## 2.6.2. Tratamento da doença multissistêmica

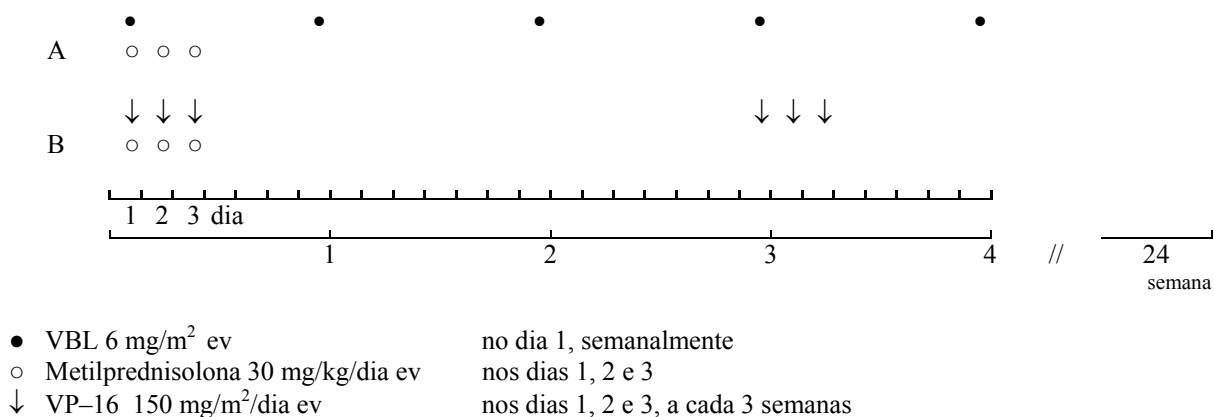
A intensidade do tratamento para os pacientes com doença multissistêmica baseia-se no estadiamento. Pequenos estudos realizados nas décadas de 1970 e 1980 estabeleceram que agentes quimioterápicos tais como prednisona, vimblastina, vincristina, etoposídeo, 6-mercaptopurina e metotrexate têm boa atividade contra a HCL. O uso de quimioterapia melhorou o prognóstico dos pacientes portadores de HCL, entretanto nenhuma droga isolada ou combinações de medicamentos demonstraram resultados incontestavelmente melhores no curso imprevisível da doença disseminada e na alta taxa de mortalidade dos pacientes com doença grave (MINKOV et al., 2000; GADNER et al., 1994).

Os maiores estudos cooperativos – AIEOP-CNR-HX 83/Grupo Italiano, DAL-HX 83/90/Grupo Austríaco e Alemão e os estudos multicêntricos conduzidos pela *Histiocyte Society*: LCH I, LCH II e LCH III, –, realizados com o objetivo de melhorar os resultados obtidos com o tratamento para a forma multissistêmica da doença, serão comentados a seguir. O tratamento proposto pelo LCH III baseia-se nos resultados dos estudos prévios.

### 2.6.2.1. Protocolo do estudo LCH I

Foi o primeiro estudo multicêntrico, randomizado, realizado pela *International Histiocyte Society*, tendo sido iniciado em 1991. Foram estudados 143 pacientes portadores de HCL multissistêmica, com idade inferior a dezoito anos e que não houvessem recebido qualquer terapia prévia. O objetivo do estudo foi o de avaliar prospectivamente o papel da quimioterapia iniciada o mais precocemente possível após a confirmação do diagnóstico e comparar dois agentes, vimblastina e etoposídeo, em relação à taxa de resposta, recorrência, incidência de seqüelas tardias e toxicidade das drogas. As crianças foram aleatorizadas em dois braços terapêuticos (LADISCH et al., 1994). Todos os pacientes receberam uma dose inicial de metilprednisolona (30 mg/Kg/dia), por três dias. Os pacientes do braço A receberam Vimblastina (6 mg/m<sup>2</sup>), em *bolus* endovenoso, semanalmente. Os pacientes do braço B receberam etoposídeo (150 mg/m<sup>2</sup>/dia) por três dias, a cada três semanas (Figura 1).

Tratamento  
Braços



**Figura 1.** Protocolo de tratamento do estudo LCH-I.

O tempo total de tratamento foi de 24 semanas, mesmo nos pacientes que evoluíram com desaparecimento precoce dos sinais e sintomas de doença ativa, com o objetivo de tentar diminuir a chance de seqüelas e evitar a progressão da doença. O tempo mediano de acompanhamento foi de 4,9 anos.

Os dois agentes utilizados se mostraram igualmente efetivos em relação à taxa e rapidez de resposta, e probabilidade de recaídas. A probabilidade de sobrevida três anos após o diagnóstico foi semelhante nos dois grupos (76% no braço A e 83% no braço B). Foi observada uma alta taxa de recaídas em ambos os grupos (61% no braço A e 55% no braço B). Seqüelas permanentes foram observadas em 58 dos 143 pacientes (41%), em proporção semelhante em ambos os braços. A seqüela mais freqüente foi o *diabetes insipidus*. Em relação à toxicidade, ocorreu em 52% dos pacientes, sem diferenças relacionadas ao tratamento recebido. A ocorrência de leucopenia foi o efeito adverso mais comum. Um paciente que havia recebido dose alta de etoposídeo em decorrência de múltiplas recaídas desenvolveu leucemia mielóide aguda secundária, 40 meses após o diagnóstico.

Uma importante constatação do LCH I foi a alta taxa de mortalidade entre os pacientes com idade inferior a dois anos, com disfunção orgânica e que não respondiam às seis primeiras semanas de tratamento. Entretanto os pacientes com doença multissistêmica, maiores de dois anos, sem disfunção de órgãos vitais, tiveram 86% de probabilidade de resposta terapêutica e 100% de sobrevida. Os resultados do estudo demonstraram claramente a necessidade de refinamento na estratificação dos pacientes para que fosse

administrada terapia com intensidade adequada a cada grupo de pacientes (GADNER et al., 2001).

#### 2.6.2.2. AIEOP-CNR-HX

Estudo prospectivo, multicêntrico, conduzido pelo grupo de Estudo Cooperativo Italiano AIEOP-CNR-H.X' 83. Os pacientes foram estratificados em dois grupos – de bom e mau prognóstico – de acordo com a presença ou ausência de disfunção orgânica ao diagnóstico. Dentre 90 pacientes elegíveis para o estudo, foram analisados 84.

O tratamento instituído para o grupo de bom prognóstico consistia no uso sequencial de drogas isoladas. Inicialmente administrou-se vimblastina (6,5 mg/m<sup>2</sup>/semana, EV) por três meses, seguido por doxorubicina (20 mg/m<sup>2</sup> por dois dias consecutivos, EV) a cada três semanas por três meses, e por fim etoposídeo (VP-16) (200 mg/m<sup>2</sup>, EV) por três dias consecutivos, semanalmente por pelo menos três meses.

O grupo de mau prognóstico recebeu, após a indução descrita acima para o grupo de bom prognóstico, nove cursos mensais de tratamento combinado que incluía vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona.

Após um período de observação de quatro anos, 92% dos 84 pacientes estavam vivos, entretanto, no grupo de mau prognóstico (11 pacientes), a taxa de mortalidade foi de aproximadamente 54%. No grupo de bom prognóstico (73 pacientes), a sobrevivência global foi de 100% aos 48 meses. Sequelas permanentes foram encontradas em 48% dos pacientes, com uma incidência de *diabetes insipidus* de 20% (CECI et al., 1993).

#### 2.6.2.3. DAL-HX 83/90

O *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung* (DAL) realizou dois estudos prospectivos, não randomizados, multicêntricos, consecutivos, no período de junho de 1983 a fevereiro de 1991 (DAL-HX 83 e DAL-HX 90). As crianças foram diagnosticadas em 62 instituições diferentes da Áustria, Alemanha e Países Baixos. Em ambos, a doença disseminada foi definida como a presença de múltiplas lesões de HCL em qualquer tipo de combinação. Foram definidos três grupos de risco:

- Grupo A: pacientes com doença óssea multifocal.
- Grupo B: pacientes com acometimento de partes moles, com ou sem lesões ósseas, mas sem disfunção orgânica. Os pacientes que apresentavam lesão óssea única, com

acometimento contíguo de partes moles, envolvimento de linfonodos regionais, ou alterações endocrinológicas, foram incluídos neste grupo.

- Grupo C: pacientes com disfunção hepática, pulmonar ou do sistema hematopoiético.

No estudo DAL-HX 83, os pacientes dos três grupos receberam o mesmo tratamento de indução, iniciado logo após o diagnóstico, com duração de seis semanas. Algumas modificações terapêuticas foram realizadas no DAL-HX 90: o tratamento de indução para os pacientes do grupo C foi menos agressivo, levando-se em conta as condições precárias dos mesmos na ocasião do diagnóstico; o tratamento de manutenção foi o mesmo para os pacientes dos grupos B e C (Figuras 2, 3, 4 e 5).

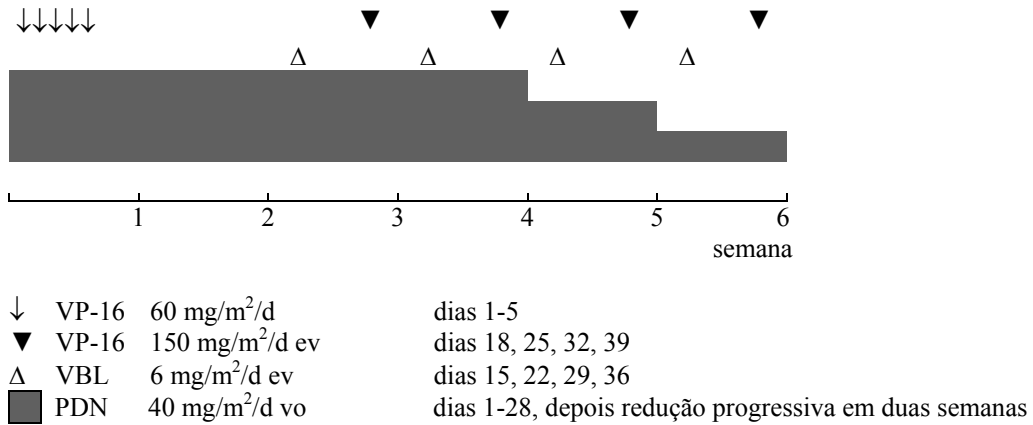
Para comparação dos resultados dos estudos DAL-HX 83 e DAL-HX 90 com o estudo internacional LCH I e outros estudos da *Histiocyte Society*, os pacientes do DAL-HX 83 e DAL-HX 90 foram reclassificados em duas categorias utilizando-se os critérios atuais de estadiamento propostos pela *International Histiocyte Society*: LCH de um único sistema e LCH multissistêmica. Foram utilizados os critérios de resposta estabelecidos pelo estudo internacional LCH I (MINKOV et al., 2000).

A análise da população dos pacientes dos dois estudos demonstrou que não havia diferenças em relação à distribuição de idade, número e tipo de órgãos acometidos ao diagnóstico, resposta ao tratamento, sobrevida global ou sobrevida livre de eventos. Em função disso, os pacientes foram agrupados, sendo agora denominados pacientes do DAL-HX 83/90. Somente os pacientes com LCH multissistêmica foram considerados para o estudo comparativo.

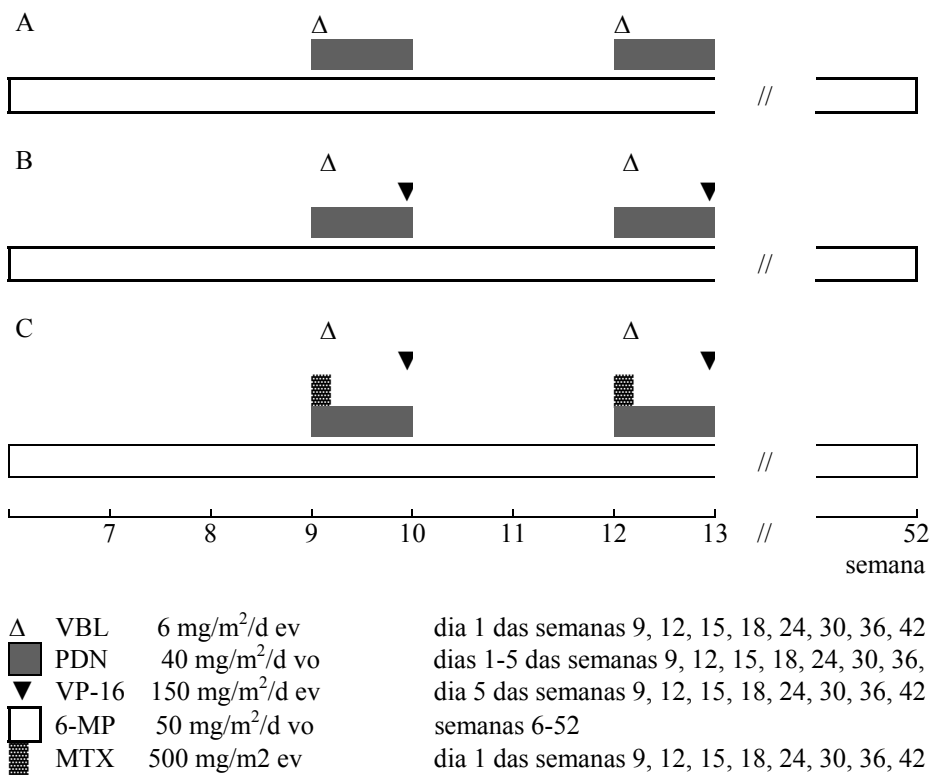
Dos 324 pacientes que participaram do DAL-HX 83 e DAL-HX 90, 63 preencheram os critérios para serem classificados como portadores de doença multissistêmica. Destes, 38 foram tratados de acordo com o braço B do protocolo de estudo (28 pacientes DAL-HX 83, 10 pacientes DAL-HX 90) e 25 pacientes receberam o tratamento previsto no braço C (19 pacientes DAL-HX 83; seis pacientes DAL-HX 90) (MINKOV et al., 2000).

Os pacientes foram comparados em relação à resposta terapêutica, curso clínico da HCL, tempo de sobrevida global, tempo de sobrevida livre de doença e desenvolvimento de seqüelas permanentes.

A, B e C

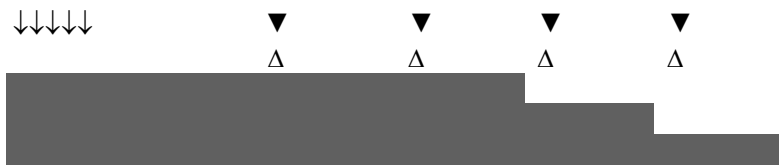


**Figura 2.** Protocolo de tratamento do estudo DAL-HX 83: Indução de remissão.

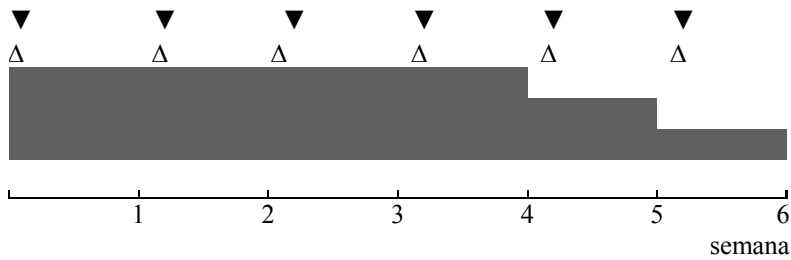


**Figura 3.** Protocolo de tratamento do estudo DAL-HX 83: Manutenção de remissão nos grupos A, B e C.

A, B



C



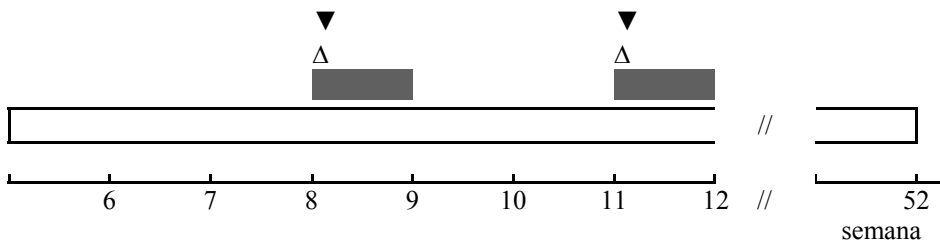
- ↓ VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/d dias 1-5 A, B
- ▼ VP-16 150 mg/m<sup>2</sup>/d ev dias 15, 22, 29, 36 A, B
- ▲ VBL 6 mg/m<sup>2</sup>/d ev dias 1, 8, 15, 22, 29, 36 C
- PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/d vo x 28 diariamente, depois redução progressiva em duas semanas

**Figura 4.** Protocolo de tratamento do Estudo DAL-HX 90: Indução de remissão.

A



B, C



- PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/d dia 1-5 das semanas 9, 12, 15, 18 e 24 como em A e nas semanas 30, 36 e 42 A, B, C
- ▼ VP-16 150 mg/m<sup>2</sup>/d dia 1 das semanas 9, 12, 15, 18 e 24 como em A e nas semanas 30, 36 e 42 A, B, C
- ▲ VBL 6 mg/m<sup>2</sup>/d dia 1 das semanas 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36 e 42 B, C
- 6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/d semanas 6 a 52

**Figura 5.** Protocolo de tratamento do Estudo DAL-HX 90: Manutenção da remissão.

A taxa de resposta inicial foi de 80% no DAL-HX 83/90 e de 53% no LCH I. No grupo dos não respondedores encontravam-se 14% dos pacientes. A probabilidade de recidiva foi de 36% e a probabilidade de sobrevida global foi de 83%. A taxa de mortalidade (aproximadamente 20%) não foi significativamente diferente entre os dois estudos. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 7,5 anos para os pacientes do DAL-HX 83/90 (4 a 11 anos e 8 meses) e de 4,9 anos no LCH I (2 anos e 10 meses a 7 anos e 2 meses).

A comparação dos resultados do LCH I e DAL-HX 83/90 sugeriu que o uso de abordagem terapêutica inicial mais agressiva ou o uso de terapia de manutenção pelo período de um ano para os pacientes portadores de doença multissistêmica poderia diminuir a taxa de recorrência e de *diabetes insipidus* (GADNER et al., 2001). Não ficou esclarecido se a menor incidência de reativações e seqüelas observadas no DAL-HX 83/90 devia-se ao uso de terapia de manutenção por 12 meses, incluindo a utilização da mercaptopurina, à administração contínua de esteróides ou à combinação da vimblastina com etoposídeo. Os resultados desses estudos foram a base para o protocolo LCH II da *International Histiocyte Society*.

Ambos os estudos sugerem que a resposta à terapia inicial deve ser utilizada para uma reestratificação precoce e mudanças no tratamento dos pacientes com pior prognóstico (MINKOV et al., 2002).

#### 2.6.2.4. LCH II

Estudo iniciado em 1996, pela *Histiocyte Society*, com o objetivo de determinar se a superioridade dos resultados do DAL-HX 83/90 devia-se ao efeito do etoposídeo administrado em associação com vimblastina e a prednisona, ou à terapia de manutenção com mercaptopurina. No LCH II foi adotado um novo sistema de estratificação dos pacientes, dividindo-os em dois grupos. Os pacientes de risco foram os com idade inferior a dois anos ou envolvimento de “órgãos de risco”: fígado, baço, pulmões ou sistema hematopoiético. Os pacientes de baixo risco foram os com idade superior a dois anos e sem acometimento dos órgãos de risco.

Os resultados do LCH II ainda não foram publicados integralmente, mas algumas informações preliminares foram publicadas no livro de resumos do XXXV Encontro da *International Society of Pediatric Oncology* (MINKOV et al., 2003a) e outras estão disponíveis no protocolo do estudo LCH III (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002).

Desde o início do estudo, 697 pacientes foram registrados, sendo 321 portadores de doença multissistêmica. Destes, 87 (27%) foram classificados como pacientes de baixo risco e 233 (73%) como pacientes de risco. A taxa de aderência dos subcentros participantes não foi satisfatória. Somente 176 (76%), dos pacientes de risco foram randomizados (88 para o braço A e 88 para o braço B).

O esquema terapêutico utilizado encontra-se detalhado na figura 6.

Os resultados no grupo de baixo risco foram satisfatórios. Não ocorreram óbitos, sendo que 89% dos pacientes responderam ao tratamento inicial e somente um paciente não respondeu ao tratamento até a sexta semana. Entre os pacientes do grupo de risco, 113 (66%) foram classificados como respondedores na sexta semana de tratamento. Esse resultado é favorável em relação ao resultado do estudo LCH I (onde a taxa de resposta na sexta semana foi de 44%), mas é inferior ao alcançado pelo DAL-HX 83-90 (76% de resposta na sexta semana).

O envolvimento de órgãos de risco e a não resposta ao tratamento inicial mostraram-se os fatores prognósticos desfavoráveis mais importantes.

Os pacientes com envolvimento de órgãos de risco que não respondem ao tratamento inicial e apresentaram resposta intermediária ou progressão da doença na semana 12 de tratamento têm um risco de aproximadamente 75% de mortalidade.

A probabilidade de alcançar resposta completa foi de 84% no grupo de baixo risco e de 57% no grupo de risco. A velocidade da resposta foi equivalente nos dois grupos.

A taxa de recaída após ter alcançado resposta completa foi de 56% entre os pacientes de baixo risco e de 64% entre os pacientes de risco, após dois anos.

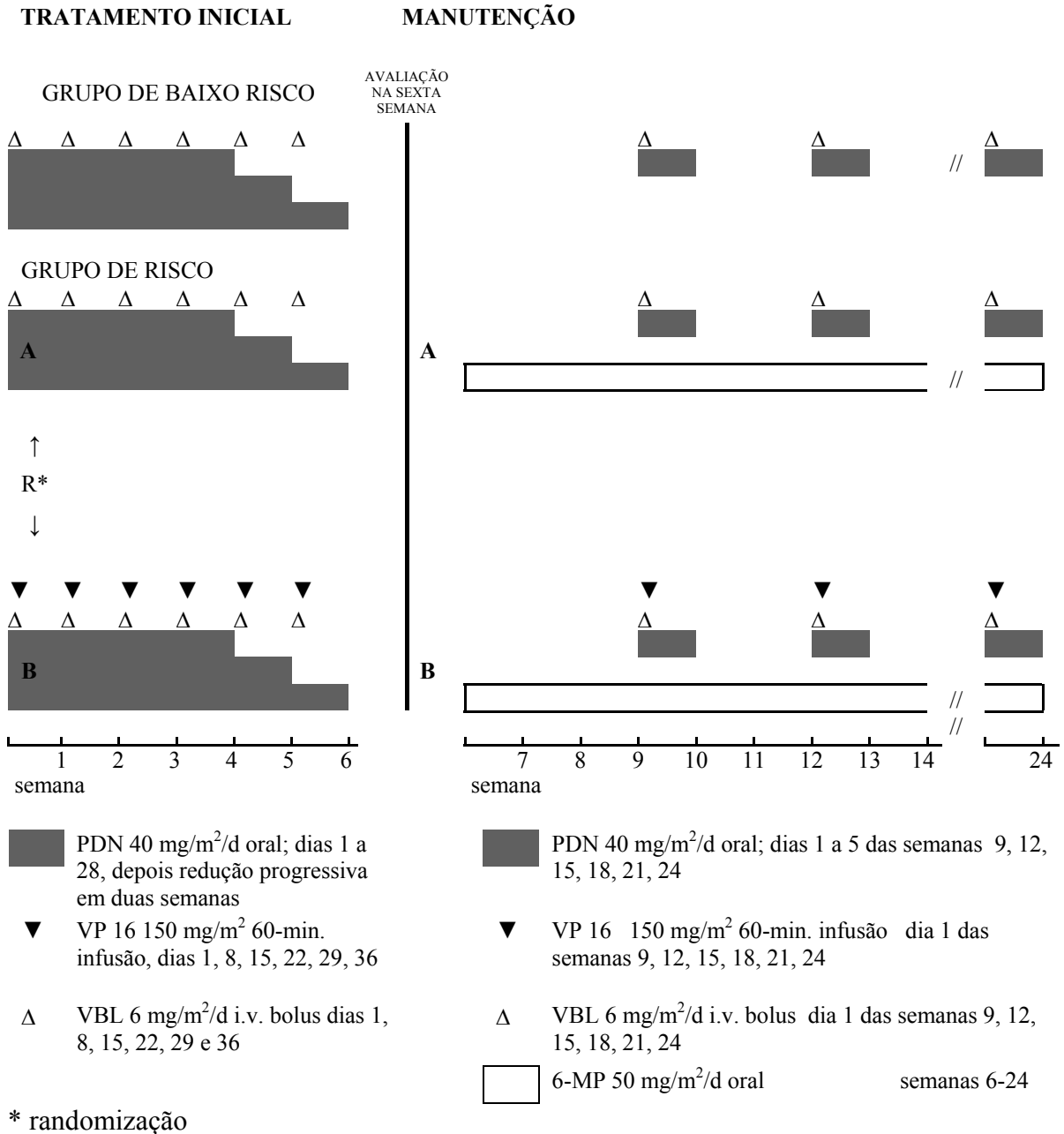
A comparação da frequência de recaídas para os pacientes dos estudos LCH I, LCH II e DAL-HX 83/90 mostra probabilidade semelhante entre os pacientes do LCH I (53%) e LCH II (62%), estudos em que o tratamento teve duração de seis meses. No DAL-HX a probabilidade de recaída foi de apenas 27%, sendo a duração do tratamento foi de um ano. Essa observação indica um provável benefício do tratamento mais prolongado.

A comparação entre os dois braços de tratamento do LCH II não mostrou diferença significativa em relação à resposta inicial, sobrevida global e sobrevida livre de recaída, o acréscimo do VP-16 não demonstrou benefício terapêutico.

Os dados relacionados a seqüelas permanentes ainda não foram analisados, mas a incidência de *diabetes insipidus* foi de 14%, semelhante à encontrada no LCH-I.

Crianças com idade inferior a dois anos ao diagnóstico, sem acometimento de órgãos de risco, não apresentaram pior prognóstico.





**Figura 6.** Protocolo de tratamento do estudo LCH – II.

2.6.2.5. LCH III:

Para o estudo LCH III, ainda em andamento, os pacientes elegíveis são aqueles com diagnóstico definitivo de HCL, faixa etária inferior a 18 anos e nenhum tratamento prévio para HCL.

A estratificação dos grupos de risco será:

- Grupo 1: pacientes de “risco” com doença multissistêmica. Pacientes portadores de HCL multissistêmica com envolvimento de um ou mais órgãos de risco (sistema hematopoiético, fígado, baço ou pulmões).
- Grupo 2: pacientes de “baixo risco”. Pacientes portadores de HCL multissistêmica sem envolvimento de órgãos de risco.
- Grupo 3: doença óssea multifocal ou envolvimento localizado de “sítio especial”.

Os objetivos do LCH-III são avaliar a resposta nos diferentes grupos de pacientes, adequar a terapia de acordo com a extensão e gravidade da doença, avaliar a taxa de falha terapêutica nos diferentes grupos de tratamento, avaliar a morbidade, a toxicidade da terapia e a incidência de seqüelas permanentes nos três grupos.

Os objetivos específicos para cada grupo de risco serão:

Para os pacientes “de risco”, portadores de doença multissistêmica:

1. Diminuir a taxa de não respondedores na sexta semana, através da introdução do metotrexate. O efeito do metotrexate em adição ao esquema terapêutico com VBL e prednisona será avaliado por randomização.
2. Diminuir o número de pacientes que não alcançarão resposta completa ou continuada na décima segunda semana, administrando-se um segundo curso do tratamento inicial.
3. Iniciar precocemente terapia alternativa para os pacientes não respondedores na sexta ou décima segunda semana.
4. Diminuir a morbidade através da terapia de manutenção por um ano.

Para os pacientes de “baixo risco”:

1. Diminuir a taxa de recidivas e seqüelas através da terapia de manutenção. A eficácia da terapia de manutenção por seis meses comparada à mantida por doze meses será feita através de randomização.
2. Aumentar a taxa de resposta através da aplicação de novo curso inicial de tratamento (Braço A do tratamento utilizado para os pacientes de risco) nos pacientes com resposta intermediária ou sem resposta na sexta semana.

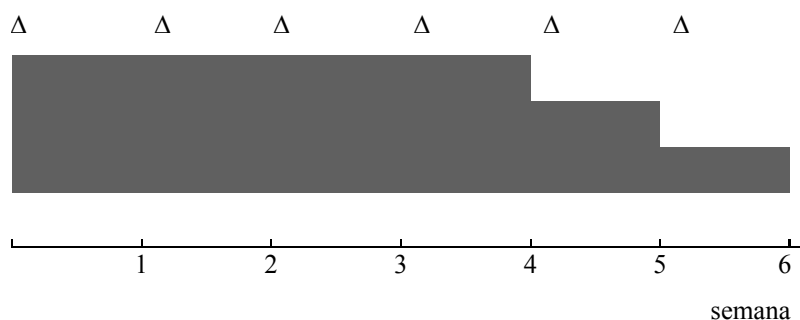
Para os pacientes com doença óssea multifocal e doença localizada em “sítios especiais”:

1. Diminuir a morbidade e incidência de seqüelas.

O esquema de tratamento proposto para os pacientes “de risco” encontra-se nas figuras 7, 8, 9 e 10. O tratamento de manutenção será iniciado na sétima semana para os pacientes que apresentarem resolução completa da doença. Os pacientes que apresentarem doença ativa em regressão ou resposta intermediária ao final das seis primeiras semanas de tratamento, serão submetidos ao curso 2 do tratamento inicial e iniciarão o tratamento de manutenção na 13ª semana se apresentarem resposta “melhor” ao curso 2. Os pacientes que apresentarem progressão da doença ao término da 6ª semana de tratamento deverão ser submetidos a terapias alternativas bem como os que evoluírem com resposta intermediária ou progressão da doença ao final da 12ª semana.

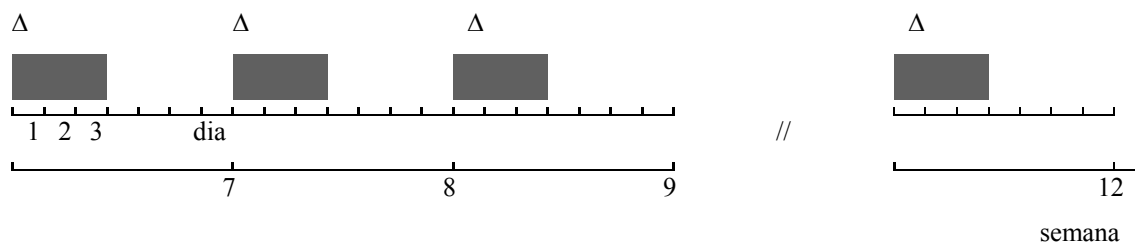
**TRATAMENTO INICIAL (Braço A)**

→ BRAÇO A, CURSO 1



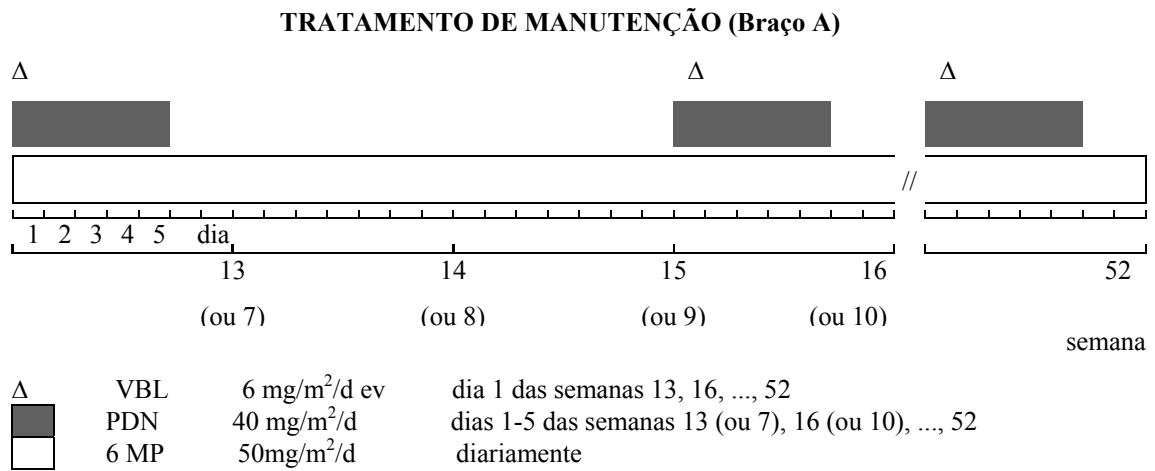
Δ VBL 6 mg/m<sup>2</sup>/d ev dia 1 das semanas 1, 2, 3, 4, 5 e 6  
 ■ PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/d vo dias 1 a 28, depois redução progressiva em duas semanas

→ BRAÇO A, CURSO 2

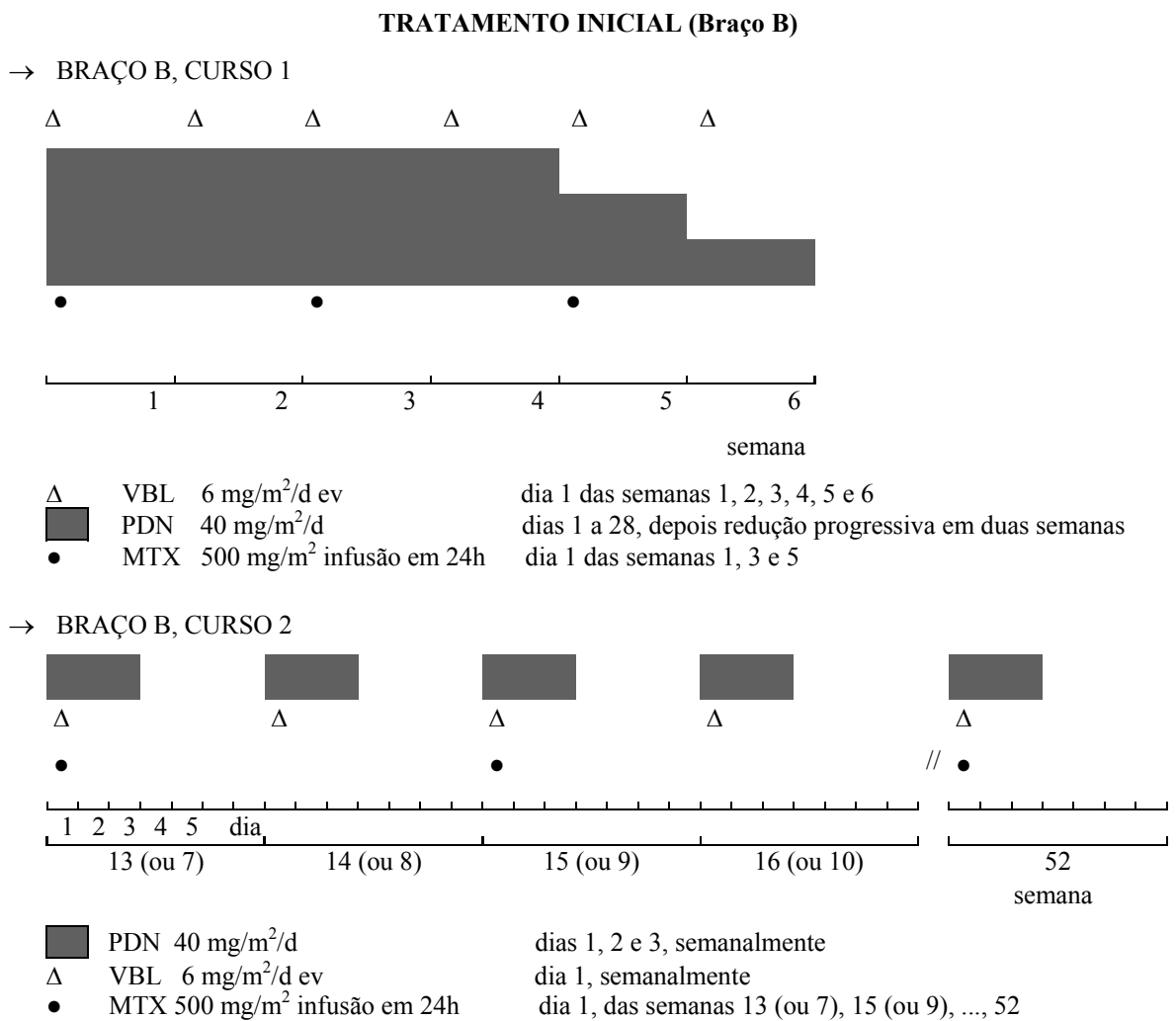


Δ VBL 6 mg/m<sup>2</sup>/d ev dia 1 das semanas 7, 8, 9, 10 11 e 12  
 ■ PDN 40 mg/m<sup>2</sup>/d vo dias 1, 2 e 3 das semanas 7, 8, 9, 10 11 e 12

**Figura 7.** Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço A.

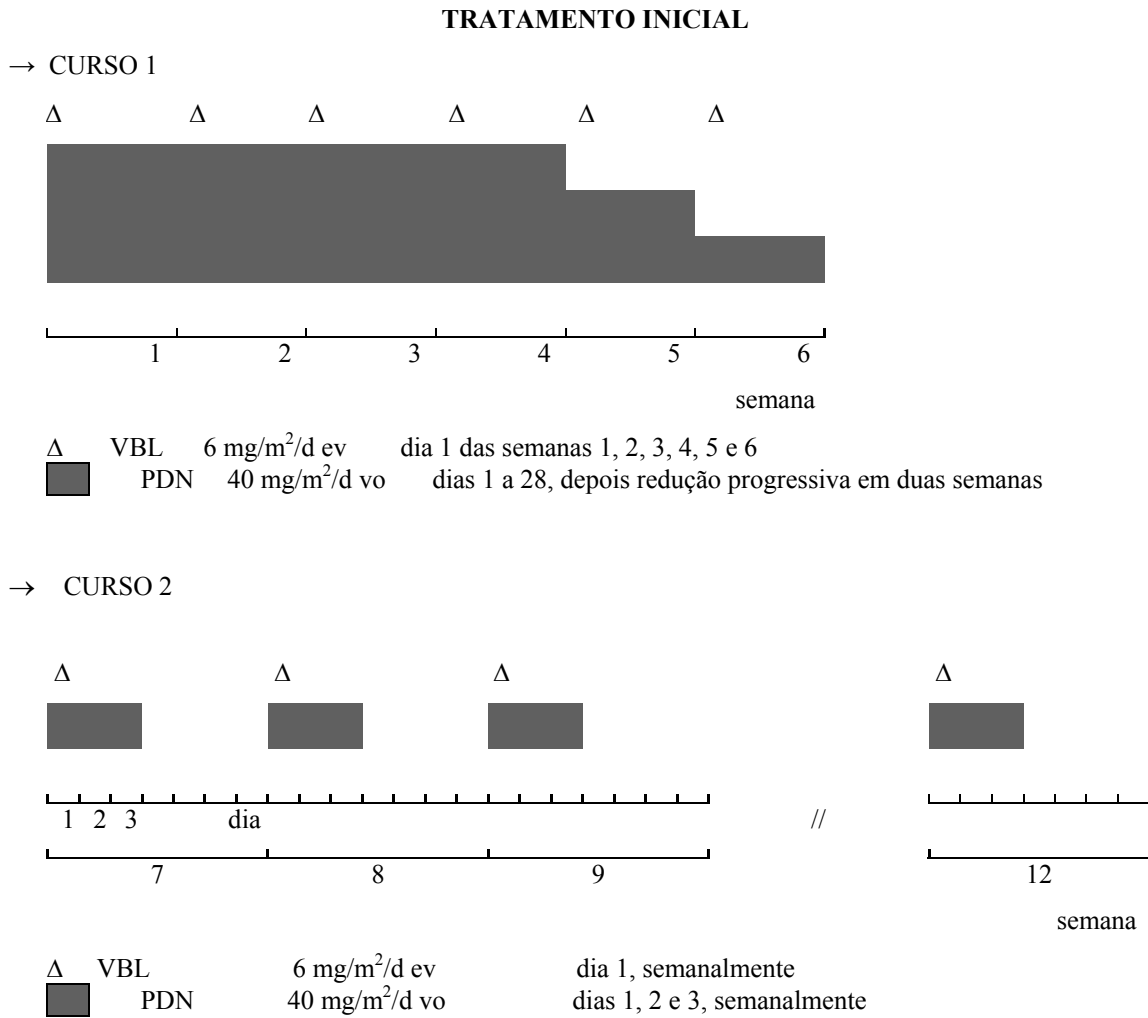


**Figura 8.** Protocolo de tratamento de manutenção do estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço A.

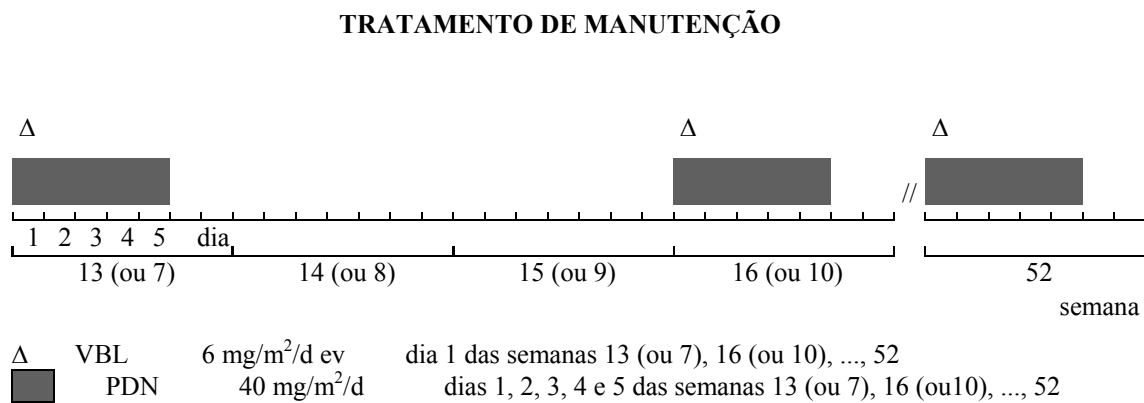


**Figura 9.** Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do Estudo LCH III: Grupo 1 – Pacientes de “risco”, Braço B.

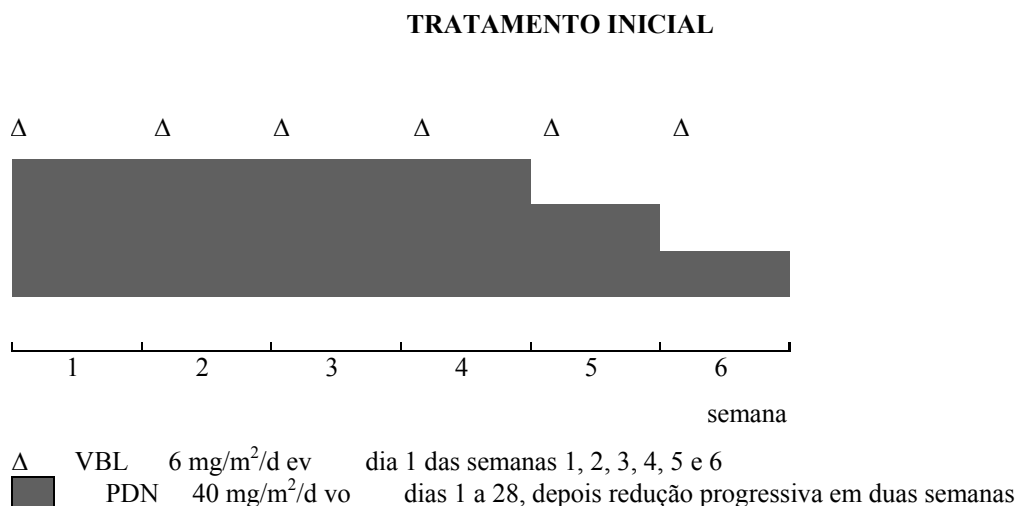




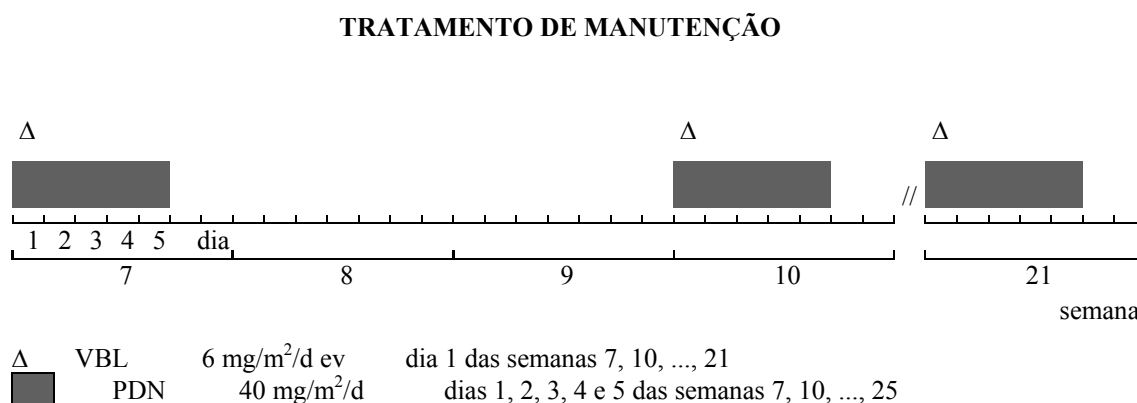
**Figura 11.** Protocolo de tratamento inicial (cursos 1 e 2) do Estudo LCH III: Grupo 2 – Pacientes de “baixo risco”.



**Figura 12.** Protocolo de tratamento de manutenção do Estudo LCH III: Grupo 2 – Pacientes de “baixo risco”. Os pacientes serão randomizados para receber 6 meses ou 1 ano de tratamento de manutenção.



**Figura 13.** Protocolo de tratamento inicial do Estudo LCH III: Grupo 3 – Pacientes com doença óssea multifocal e doenças em “sítios especiais”.



**Figura 14.** Protocolo de tratamento de manutenção do Estudo LCH III: Grupo 3 – Pacientes com doença óssea multifocal e doenças em “sítios especiais”.

Apesar do uso de quimioterapia ter melhorado bastante o prognóstico da HCL, aproximadamente 20% dos pacientes portadores de HCL multissistêmica não respondem a esquemas quimioterápicos convencionais e têm um prognóstico extremamente ruim (MINKOV et al., 1999). A taxa de mortalidade varia de 34% a 89% nesse grupo de pacientes, a despeito do tratamento com drogas alternativas. Adicionalmente, alguns pacientes podem apresentar múltiplas recidivas com altas taxas de morbidade e seqüelas (WEITZMAN et al., 1999). Outras estratégias terapêuticas são necessárias para esses grupos de pacientes.

Os estudos mais recentes que avaliaram o uso de imunossupressores como ciclosporina e timoglobulina, mostram que tais tratamentos são de valor limitado para esses pacientes (MINKOV et al., 2003b; MINKOV et al., 1999; ARICÒ et al., 1995; MAHMOUD, WANG & MURPHY, 1991). Os transplantes alogênico e autólogo de medula óssea também têm um papel indefinido no tratamento da doença. A maioria dos dados disponíveis é originada de estudos retrospectivos que relatam os resultados obtidos de grupos de pacientes muito heterogêneos e tratados em diferentes serviços (AKKARI et al., 2003; KINUGAWA et al., 1999; GREINIX et al., 1992; STOLL et al., 1990).

Alguns estudos mostraram que a 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA) tem boa atividade na HCL, provavelmente por sua atividade antiproliferativa e imunomodulatória. Alguns estudos mostram taxas de resposta em mais de 50% dos pacientes que não responderam a esquemas terapêuticos prévios. Pacientes com HCL recorrente também mostraram boa resposta ao uso da 2-CdA, inclusive em casos de recaídas após o uso da droga (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2002). O protocolo de estudo LCH III da *Histiocyte Society*, recomenda que sejam desencorajadas outras terapias antes do uso da 2-CdA, nos pacientes com doença multissistêmica que não respondem ao tratamento inicial proposto (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002). Entretanto, o papel exato da 2-CdA no tratamento da HCL e a sua incorporação como primeira linha de tratamento necessitam de mais estudos (STINE et al., 2004; RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2002; SAVEN & BURIAN, 1999; WEITZMAN et al., 1999; STINE et al., 1997; SAVEN, FOON & PIRO, 1994; PIRO, 1992).

## 2.7. Seqüelas

As seqüelas permanentes são definidas como qualquer condição clínica irreversível desenvolvida em qualquer momento durante o curso da doença, correlacionando-se diretamente com a história natural da HCL ou relacionada ao seu tratamento (HAUPT et al., 2004).

São freqüentes entre os portadores de HCL, principalmente entre os pacientes com doença multifocal e recidivante (ARCECI, 2002), porém dados a respeito da incidência real de seqüelas são escassos.

Um estudo retrospectivo, multicêntrico, conduzido pela *International Society* envolvendo 182 crianças com diagnóstico entre 1981 e 1990, constatou a ocorrência de



seqüelas permanentes em 52% dos pacientes. A duração média de acompanhamento foi de  $8,8 \pm 3,7$  anos. Nesse estudo, 74 pacientes eram portadores de HCL de um único sistema e 108 de HCL multissistêmica. A incidência de seqüelas entre os portadores de HCL multissistêmica foi significativamente maior do que entre os que tinham doença em um único sítio (71% e 24%, respectivamente). A seqüela mais comum foi o *diabetes insipidus*, relatado em 43 pacientes (24% dos casos). Entretanto, se forem considerados somente os pacientes com doença multissistêmica, a incidência do *diabetes insipidus* atinge 40%. Problemas ortopédicos foram observados em 37 crianças (20%), perda da audição em 24 (13%) e seqüelas neurológicas em 20 (11%). Outras seqüelas observadas foram retardo do crescimento, problemas oftalmológicos, perda de dentes, fibrose pulmonar e problemas de pele. Quatro pacientes desenvolveram neoplasia secundária. Três apresentaram leucemia mielóide aguda e câncer de tireóide. Os pacientes que apresentaram leucemia haviam sido expostos a altas doses de etoposídeo para o tratamento da HCL e o paciente com câncer de tireóide havia recebido radioterapia mediastinal. Parece haver um risco maior de desenvolvimento de *diabetes insipidus* em pacientes com envolvimento craniano, do ouvido e do sistema nervoso central. A presença de *diabetes insipidus* também parece estar associada ao retardo de crescimento. As seqüelas neurológicas foram mais freqüentes nos pacientes com doença multissistêmica e somente seis dos 20 pacientes que as apresentaram tinham apresentado envolvimento do sistema nervoso central na fase aguda da doença (HAUPT et al., 2004). Os resultados deste estudo devem ser considerados com cautela, uma vez que o estudo foi retrospectivo, não tendo sido utilizados critérios homogêneos para o diagnóstico e tratamento dos pacientes entre as instituições participantes. Outro problema é a alta proporção de portadores de HCL multissistêmica na amostra, provavelmente em função da participação de centros terciários nesse estudo, para onde são encaminhados os casos mais complicados.

Em outro estudo, envolvendo 148 crianças portadoras de envolvimento do sistema endócrino, a presença de síndrome neurodegenerativa foi encontrada em 10,8% dos pacientes com envolvimento da hipófise e em menos de 0,4% dos pacientes sem envolvimento da mesma, após 15 anos de seguimento (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 2004).

O Grupo francês para estudo da HCL conduziu um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo 348 crianças e encontrou descrição de seqüelas em 21,9% dos 320 pacientes sobreviventes, com uma mediana de acompanhamento de 39,5 meses. A seqüela mais freqüente foi o *diabetes insipidus*, encontrado em 17,5% dos pacientes,

seguida pela deficiência de hormônio do crescimento ou baixa estatura (4,7% dos pacientes). Neste estudo um paciente apresentou leucemia após o uso de etoposídeo (THE FRENCH LANGERHANS CELL STUDY GROUP, 1996).

No Estudo DAL-HX 83/90, entre os 178 pacientes com doença em um único sistema, a incidência de seqüelas permanentes foi de 26% entre os 155 portadores de doença óssea, sendo maior entre os portadores de doença óssea multifocal. A incidência de seqüelas no sistema endócrino foi de 18% neste grupo. Entre os 19 portadores de doença de pele, 21% apresentaram seqüelas, sendo que 29% destas eram alterações endócrinas. Entre os quatro portadores de acometimento de linfonodos, um apresentou paralisia facial homolateral após a cirurgia (TITGEMEYER et al., 2001). Entre os pacientes portadores de doença multissistêmica, as seqüelas permanentes foram documentadas em 38% dos 63 casos, sendo que o *diabetes insipidus* foi a mais freqüente, descrita em 46% dos pacientes que apresentaram seqüelas (MINKOV et al., 2000).

No LCH I, entre as 143 crianças com doença multissistêmica, 58 (41%) apresentaram seqüelas permanentes, sendo que a mais comumente encontrada foi o *diabetes insipidus* (GADNER et al., 2001).

## 2.8. Prognóstico

O curso clínico da HCL é muito variável. A doença pode resolver-se espontaneamente ou evoluir com comprometimento da função de órgãos vitais com graves e fatais conseqüências (ARICÒ & EGELER, 1998).

As crianças com doença localizada e maiores de dois anos de idade têm excelente prognóstico, havendo, em alguns estudos, relato de 100% de sobrevida em seis anos (ARCECI, 2002; GADNER et al., 2001; CECI et al., 1993). Contudo a possibilidade de recaídas e seqüelas determina morbidade importante em todos os grupos de pacientes. Existem poucos dados a respeito da real incidência de seqüelas e a imprevisibilidade do curso clínico gera grande ansiedade, com repercussões para a criança e para a família (SIMMS & WARNER, 1998).

Os fatores prognósticos considerados mais importantes atualmente são a resposta ao tratamento ao final da sexta semana e a presença de disfunção orgânica. A presença de disfunção orgânica está intimamente relacionada a um resultado final desfavorável. Por sua vez, a ocorrência de lesões líticas parece estar associada com melhor prognóstico

(GADNER et al., 2001). A idade não é mais considerada um fator prognóstico independente (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002; KUMARY et al., 1999). Recentemente alguns autores têm desenvolvido “scores” clínicos – aplicados retrospectivamente – mais detalhados para avaliação da atividade da doença ao diagnóstico e durante o tratamento e acompanhamento dos pacientes numa tentativa de se estabelecerem estadiamentos prognósticos que permitam escolha da intensidade do tratamento (DONADIEU et al., 2004).

Para os pacientes com doença multissistêmica, o surgimento de esquemas de tratamento mais agressivos possibilitou a diminuição da mortalidade, com probabilidade de sobrevida global de aproximadamente 80% três anos após o diagnóstico (GADNER et al., 2001). A mortalidade é maior nas crianças abaixo de dois anos e está associada ao número de órgãos envolvidos ao diagnóstico. Alguns estudos demonstraram que a resposta às seis primeiras semanas de tratamento é um fator prognóstico muito importante, mesmo nos pacientes com características sabidamente desfavoráveis, como idade menor que dois anos ou disfunção orgânica. A resposta rápida à terapia inicial mostrou-se um forte sinal de desfecho favorável nas crianças portadoras de doença multissistêmica (GADNER et al., 2001; MINKOV et al., 2000). No estudo DAL-HX 83/90 os pacientes que responderam às seis primeiras semanas de tratamento tiveram taxa de sobrevida de 92%, contrastando com os não respondedores que tiveram probabilidade de sobrevida de 11% (MINKOV et al., 2002). No protocolo LCH I, os pacientes que não apresentaram resposta às seis primeiras semanas de tratamento tinham idade inferior a dois anos e apresentavam disfunção orgânica. Esses pacientes apresentaram probabilidade de sobrevida global de 17%, três anos após o diagnóstico. Com esses resultados, tornou-se possível identificar um grupo de prognóstico muito ruim, os que não respondem às seis primeiras semanas de tratamento e que, provavelmente, precisarão de outro tratamento com vários agentes quimioterápicos ou terapias alternativas (GADNER et al., 2001).

### **3. OBJETIVOS**

3.1. Descrever a apresentação clínica da HCL na criança e as alterações laboratoriais ao diagnóstico;

3.2. Comparar a evolução da doença de acordo com a idade, gênero, estadiamento ao diagnóstico, tratamento empregado e qualidade da resposta à sexta semana de tratamento;

3.3. Descrever as complicações do tratamento e as seqüelas observadas.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram incluídas as crianças com idade inferior a 18 anos, portadoras de Histiocitose das Células de Langerhans, diagnosticadas e tratadas neste serviço no período de julho de 1988 a dezembro de 2004. Assim, foram analisados os dados referentes a 33 crianças, com diagnóstico presuntivo, provável ou definitivo de HCL.

O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria, pelo Serviço de Hematologia do HC-UFMG, pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG e pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo 1).

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e os dados foram obtidos por meio de pesquisa em prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e no Serviço de Hematologia do HC-UFMG. O formulário utilizado para coleta dos dados encontra-se no anexo 2. O banco de dados foi elaborado com o auxílio do programa Excel e a análise estatística de sobrevivência realizada com o programa EGRET, versão 0.19.6.

Os exames anátomo-patológicos e de imuno-histoquímica foram realizados pelo Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG na maioria das vezes, exceto a pesquisa de antígeno de superfície CD1a que foi realizada em outros laboratórios em grande parte dos casos, por falta de material para a realização da mesma na UFMG. Como o número de casos era pequeno, não foi padronizada a técnica para pesquisa em cortes congelados. Com o surgimento do anticorpo monoclonal 010, adequado para a pesquisa em cortes processados em parafina, desde 2004 está disponível a pesquisa do antígeno no HC-UFMG. Nos casos das crianças que haviam realizado biópsia em outros serviços, esta foi revista no HC-UFMG. Os exames para estadiamento e seguimento dos pacientes foram realizados no Laboratório Central e no Serviço de Radiologia do HC-UFMG.

### 4.1. Critérios de diagnóstico

O diagnóstico **presuntivo** foi estabelecido com base nos achados histológicos característicos. Foi considerado diagnóstico **provável** a presença desses achados associados à imuno-histoquímica com proteína S-100 positiva. O diagnóstico **definitivo** foi realizado com base na microscopia eletrônica pelo achado dos grânulos de Birbeck ou

pesquisa positiva do antígeno de superfície CD1a por meio de imuno-histoquímica. Não foi possível precisar a origem dos anticorpos utilizados na pesquisa de CD1A, uma vez que essa pesquisa foi realizada em vários laboratórios em épocas diferentes.

## 4.2. Estadiamento

Para o estadiamento, todos os pacientes foram submetidos, de acordo com o protocolo da instituição, à avaliação clínica e laboratorial incluindo hemograma, coagulograma, uréia, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas total e frações, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, exame de urina rotina e estudo radiológico – radiografia de crânio, bacia, tórax e ossos longos. O teste de privação de líquidos, a dosagem de imunoglobulinas e os testes cutâneos foram realizados quando houve suspeita clínica de *diabetes insipidus* ou imunodeficiência. O mielograma foi realizado quando a criança apresentava plaquetopenia, leucopenia ou anemia de causa desconhecida.

As crianças foram classificadas, retrospectivamente, de acordo com o seguinte esquema de estadiamento:

- Estádio I: Doença de um único sistema
  - A) Sítio único: lesão óssea solitária, acometimento cutâneo isolado ou acometimento de um linfonodo único.
  - B) Múltiplos sítios: várias lesões ósseas, envolvimento de mais de um linfonodo.
  
- Estádio II: Doença multissistêmica com envolvimento de mais de um órgão, com ou sem disfunção. Foram utilizados os seguintes critérios para avaliar as disfunções orgânicas (EGELER & D'ANGIO, 1995):
  - A. Função hepática: hipoalbuminemia e, ou, atividade de protrombina <50% e, ou, sinais de colestase ou enzimas hepáticas aumentadas cinco vezes o valor normal.
  - B. Sistema hematopoiético: hemoglobina < 10g/dL e, ou, plaquetas <  $100 \times 10^9/L$  e, ou, global de leucócitos <  $4 \times 10^9/L$  e, ou, neutrófilos <  $1,5 \times 10^9/L$ , tendo sido excluídas outras causas.
  - C. Função pulmonar: sinais de dispnéia ou cianose; infiltrado pulmonar alveolar ou intersticial à radiografia de tórax, na ausência de infecção.

### 4.3. Esquema terapêutico inicial

Um dos seguintes esquemas de quimioterapia foi utilizado como regime inicial de tratamento:

- ✓ Prednisona, 40 mg/m<sup>2</sup>/dia durante seis semanas.
- ✓ Etoposídeo (VP-16) 150 mg/m<sup>2</sup>/dia por três dias, três a seis ciclos, com intervalo de três a quatro semanas entre os ciclos.
- ✓ Vimblastina 6,5 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 12 semanas + prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/dia durante seis semanas.
- ✓ Exérese cirúrgica.
- ✓ Aplicação de corticóide intralesional.

Algumas crianças que desenvolveram *diabetes insipidus* durante o período de acompanhamento foram tratadas com radioterapia, 900cGy em seis sessões dirigidas à região hipotalâmica.

A partir de 1996, foi introduzido o uso de sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia das infecções por *Pneumocystis carinii* (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 1996).

Antes de cada ciclo de quimioterapia, as crianças deveriam apresentar a contagem global de leucócitos acima de  $2 \times 10^9/L$ , contagem de neutrófilos acima de  $1,0 \times 10^9/L$  e plaquetas acima de  $100 \times 10^9/L$ . Os pacientes que apresentaram reações graves aos quimioterápicos tiveram seu esquema de tratamento modificado.

### 4.4. Critérios de resposta ao tratamento

Por se tratar de uma análise retrospectiva, não foram estabelecidos, previamente, critérios de remissão clínica. Foram considerados sinais de resposta ao tratamento: desaparecimento das lesões líticas, redução no tamanho dos linfonodos, desaparecimento de visceromegalias, ausência de febre, regressão das lesões de pele e normalização dos parâmetros laboratoriais – funções renal e hepática e hemograma. Os pacientes foram divididos em três categorias de acordo com a resposta obtida:

- 1) Resposta “melhor”: pacientes com completa resolução da doença ou com regressão continuada da doença.

2) Resposta intermediária: pacientes com doença estável e pacientes que apresentaram regressão da doença em alguns locais, com aparecimento de lesões em outros sítios.

3) Ausência de resposta: pacientes que apresentaram progressão da doença.

Foi considerada recidiva da doença o aparecimento de novas lesões ou disfunção orgânica após um quadro estável por três meses.

Foi considerada seqüela qualquer condição clínica irreversível desenvolvida em qualquer momento do curso da doença.

Como complicação do tratamento, foi avaliado o aparecimento de neutropenia grave secundária à quimioterapia ( $<0,5 \times 10^9/L$ ), com ou sem febre, e a necessidade de internação para uso de antibióticos.

#### **4.5. Métodos Estatísticos**

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida global e de sobrevida livre de eventos. Para estimar esta última, foram considerados eventos óbito ou recidiva da doença, sendo censurados na data da análise dos resultados os pacientes que não sofreram qualquer evento. O teste de logrank foi utilizado para comparação entre as curvas de sobrevida. Foi considerado como estatisticamente significativo o valor de  $p \leq 0,05$ .



## 5. RESULTADOS

Durante o período de julho de 1988 a dezembro de 2004, foram diagnosticadas e tratadas no Hospital das Clínicas da UFMG 33 crianças portadoras de HCL, sendo 16 do sexo feminino e 17 do sexo masculino, correspondendo a 48,5% e 51,5%, respectivamente.

A idade ao diagnóstico variou de dois meses a 16 anos, com mediana de 2,5 anos. A distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária está representada na figura 15.

**Erro! Vínculo não válido.**

**Figura 15.** Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com a faixa etária.

O diagnóstico definitivo foi possível em sete crianças, tendo sido firmado por meio da pesquisa do antígeno de superfície CD1a em quatro casos e a partir da microscopia eletrônica em três casos. A figura 16 apresenta a distribuição dos casos conforme o grau de certeza diagnóstica.

**Erro! Vínculo não válido.**

**Figura 16.** Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com o grau de certeza diagnóstica.

O tempo de seguimento variou de 21 dias a 16,2 anos, com mediana de 3,4 anos. Dezenove pacientes estavam em acompanhamento ao término do estudo. Sete pacientes tiveram alta em remissão da doença, em três casos foi possível obter notícias do paciente em 2004 e todos estavam aparentemente em remissão; uma das crianças que apresentava *diabetes insipidus* como seqüela, não estava mais em uso de DDAVP, apesar de apresentar diurese aumentada. Para três pacientes houve perda de acompanhamento, sendo que dois estavam em remissão na última consulta documentada e uma apresentava lesões em atividade na região vulvar.

### 5.1. Manifestações clínicas ao diagnóstico

As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico (Tabela 4) foram as lesões osteolíticas (Anexo 3), encontradas em 23 pacientes (69,7%). Em oito pacientes a HCL estava restrita aos ossos, sendo que quatro apresentavam doença em um único sítio e quatro, doença multifocal. Os ossos do crânio foram os mais frequentemente acometidos (78,3% dos casos).

Linfadenomegalia estava presente ao diagnóstico em 16 crianças (48,5%). Destas, 14 apresentavam linfadenomegalia cervical (87,5%), tendo sido esta a cadeia mais comumente acometida.

As lesões cutâneas ou mucocutâneas (Anexo 3) foram descritas em onze pacientes (33,3%), sendo diagnosticadas previamente como psoríase em um paciente, dermatite seborréica em cinco outros e como alergia em um dos casos.

Foi relatada a presença de hepatomegalia em nove crianças; a disfunção hepática foi caracterizada de acordo com os critérios adotados neste estudo em três destes pacientes.

Esplenomegalia foi descrita em sete pacientes.

Seis crianças apresentavam acometimento de ouvidos à avaliação inicial. Em duas crianças a manifestação foi otorréia – Identificação (Id) 23 e 28 –, uma criança apresentava otite de repetição – Id 7 – e duas crianças apresentavam massa em conduto auditivo – Id 8 e 9 –. Uma criança – Id 6 – relatava otorréia, não tendo sido detectadas alterações macroscópicas à otoscopia, nem lesões ósseas cranianas. Houve melhora do sintoma após o tratamento.

Ao diagnóstico, três crianças apresentavam *diabetes insipidus* – Id 4, 10 e 21. Em nenhum dos casos constituiu-se manifestação isolada.

Uma criança – Id 11 – apresentou lesão de nervo facial na ocasião do diagnóstico, que melhorou após o tratamento, evoluindo sem seqüelas.

A tabela 5 indica a frequência das manifestações clínicas iniciais.

**Tabela 4.** Manifestações clínicas relatadas ao diagnóstico das 33 crianças portadoras de HCL.

Pac.	Linfonodos acometidos	HM	EP	Lesões cutâneas	Febre	Lesões ósseas	DI	Outras	Disfunção orgânica	Estadio
1	-	-	-	-	-	Cr	-	Úlceras palato		2
2	-	-	-	+	-	-	-			1A
3	NR	-	+	-	+	Cr	-			1B
4	C; A; I; SM	-	-	-	-	Cr; F	+			2
5	-	-	-	+	-	-	-			1A
6	C; I; IA	+	+	-	-	-	-	Otorréia		1B
7	C; O; A; I	-	-	-	-	Cr; F	-	Otite de repetição		2
8	-	-	-	-	-	Cr	-	Massa conduto auditivo		1A
9	-	-	-	-	-	Cr	-	Massa conduto auditivo		1A
10	C	+	-	-	-	Cr	+			2
11	-	-	-	-	-	Cr	-	Lesão nervo facial		1B
12	LG	+	+	+	+	-	-	Def. imunológica	Fígado, pulmão	2
13	C; A	-	-	-	+	-	-			1B
14	C	+	-	-	+	P; Cr; V	-			2

## Histiocitose das Células de Langerhans

15	NR	+	+	+	+	Cr	-		Sistema hematopoiético	2
16	-	-	-	-	-	-	-	Lesão em lábio		1A
17	NR	-	-	+	-	P; Cr	-	Lesões gengivais, Def. imunológica		2
18	C; SM; O	+	-	-	+	Cr	-			2
19	SM; I	-	-	-	-	Cr	-			2
20	-	-	-	-	-	Cr; P; V	-			1B
21	-	-	-	-	-	E	+			2
22	-	-	-	+	-	-	-			1A
23	C	+	+	+	+	Cr	-	Lesões palato, otorréia	Pulmão, fígado	2
24	-	-	-	-	-	V	-	Massa raquidiana extradural	Sistema hematopoiético	2
25	C	-	-	-	-	-	-			1A
26	C	+	+	-	-	Cr	-			2
27	C; I; O	-	-	-	-	-	-			1B
28	C; I	-	-	+	-	Cr; F	-	Otorréia		2
29	O	-	-	-	-	Cr	-			1A
30	-	-	-	-	-	V	-			1B
31	C; A	+	+	+	+	Cos	-		Sistema hematopoiético, fígado, pulmão	2
32	-	-	-	-	-	-	-	Lesões vulvares		1A
33	-	-	-	-	-	Cos	-			1A

\* Pac. = Paciente; HM = hepatomegalia; EP = esplenomegalia; DI = *diabetes insipidus*; C = cervical; I = inguinal; SM = submandibular; A = axilar; IA = intrabdominal; O = occipital; Cr = crânio; P = pelve; F = fêmur; Cos = costela; V = vértebra; E = escápula; Def. imunológica = deficiência imunológica; NR = não relatado (não foi feita menção no prontuário médico quanto à ausência ou presença da alteração); LG = linfadenomegalia generalizada.

**Tabela 5.** Manifestações relatadas ao diagnóstico.

MANIFESTAÇÃO	NÚMERO DE PACIENTES (n=33)
Lesões ósseas	23(69,7%)
Linfadenomegalia	16 (48,5%)
Lesões cutâneas ou mucocutâneas	11(33,3%)
Hepatomegalia	9 (27,2%)
Febre	8 (24,2%)
Esplenomegalia	7 (21,2%)
Acometimento de conduto auditivo	6 (18,2%)
Acometimento gengival ou de palato	3 (9,1%)
Disfunção hepática	3 (9,1%)
Acometimento do sistema hematopoiético	3 (9,1%)
Acometimento pulmonar	3 (9,1%)
<i>Diabetes insipidus</i>	3 (9,1%)
Alterações imunológicas	2 (6%)
Lesão em vulva	1 (3%)
Lesão labial	1 (3%)

## 5.2. Estadiamento ao diagnóstico

Ao diagnóstico, 17 crianças apresentavam doença em um único sistema, sendo que dez (30,3%) se encontravam no estágio 1A, ou seja, apresentavam lesão em um único sítio e sete (21,2%) no estágio 1B, com lesões em múltiplos sítios.

Dezesseis pacientes (48,5%) foram classificados no estágio 2, que corresponde aos portadores de doença multissistêmica com ou sem disfunção orgânica. Desses, cinco apresentavam disfunção orgânica. Na tabela 4 está especificado o estadiamento referente a cada paciente incluído no estudo.

## 5.3. Resposta inicial ao tratamento

O tratamento inicial foi realizado com vimblastina e prednisona (16 pacientes), VP-16 e prednisona (seis), prednisona isolada (três), três pacientes foram submetidos a exérese cirúrgica da lesão, três receberam tratamentos variados – paciente Id 32 recebeu injeção intralesional de corticóide em outro serviço; paciente Id 22 recebeu dois ciclos de vimblastina e prednisona, que foram suspensas por choque séptico, não tendo sido

realizado nenhum tratamento adicional porque houve resolução da doença; o paciente Id 15 recebeu inicialmente três doses de VP-16; dois pacientes não foram tratados.

Um paciente – Id 9 –, que apresentava mastoidite de repetição, recebeu radioterapia direcionada à mastóide para tratamento da segunda recidiva. Dois pacientes – Id 10 e 17 –, que apresentaram *diabetes insipidus*, receberam radioterapia dirigida à região hipotalâmica, sendo que o paciente Id 10 recebeu radioterapia junto com o tratamento inicial, e o paciente Id 17 recebeu radioterapia para o tratamento da primeira recidiva. Ambos receberam uma dose total de 900 rads, dividida em seis sessões de 150 rads, dirigidos à região hipotálamo-hipofisária.

A distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento inicial encontra-se na figura 17 e, de acordo com a resposta ao tratamento inicial, na figura 18.

Os pacientes que não foram tratados apresentaram resolução completa da doença. Um era portador de doença localizada na pele do tornozelo e o outro de HCL de um único sistema com múltiplas cadeias de linfonodos acometidas. Ambos não apresentaram recidiva.

**Erro! Vínculo não válido.**

**Figura 17.** Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com o tratamento inicial. Em que: T0 = não tratados; T1 = prednisona isolada; T2 = vimblastina + prednisona; T3 = VP-16 + prednisona; T4 = exérese cirúrgica e T5 = Outros.

**Erro! Vínculo não válido.**

**Figura 18.** Distribuição das 33 crianças portadoras de HCL de acordo com a resposta ao tratamento inicial. Onde: R1 = resposta completa; R2 = resposta intermediária; R3 = ausência de resposta.

#### **5.4. Resposta ao tratamento de acordo com o estadiamento**

Entre os pacientes com estadiamento 1A, um não respondeu ao tratamento inicial, um apresentou resposta intermediária e oito apresentaram resposta completa ou continuada. A paciente que não respondeu ao tratamento havia recebido injeção intralesional de corticóide em outra instituição, apresentava HCL vulvar em atividade quando perdeu acompanhamento.

Todos os pacientes classificados no estágio 1B responderam ao tratamento inicial. As quatro crianças que apresentavam doença óssea multifocal, foram tratadas com

quimioterapia sistêmica. Dentre os pacientes que apresentavam doença em linfonodos, dois receberam quimioterapia sistêmica e o terceiro estava no grupo dos não tratados.

Entre os pacientes que eram portadores de HCL multissistêmica, dois (12,5%) tiveram resposta intermediária e quatro (25%) não responderam ao tratamento inicial. Desses quatro, um está vivo após 3,4 anos de acompanhamento com doença em atividade e três faleceram.

## 5.5. Evolução dos pacientes

Todos os óbitos observados ocorreram em pacientes com doença multissistêmica com disfunção orgânica ao diagnóstico. Três, entre os quatro pacientes que faleceram não haviam respondido ao tratamento inicial.

Todos os pacientes apresentavam doença ativa no momento do óbito, três faleceram em decorrência da progressão da doença e um – Id 24 – apresentou choque séptico secundário à neutropenia após quimioterapia (vimblastina).

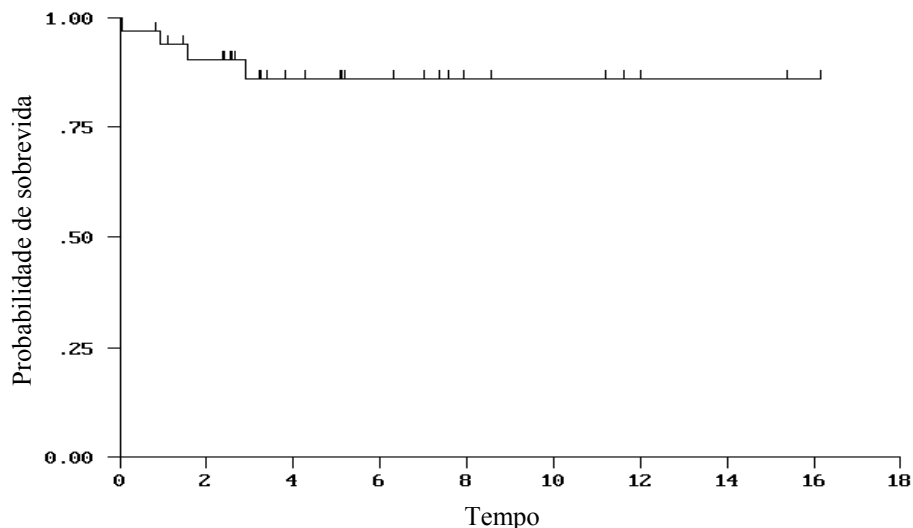
A evolução dos pacientes que apresentavam disfunção orgânica ao diagnóstico se encontra na tabela 6.

**Tabela 6.** Evolução dos cinco pacientes com disfunção orgânica ao diagnóstico.

Identificação	Órgão de risco acometido	Resposta ao tratamento inicial	Evolução final
24	Sistema hematopoiético	Sim	Óbito
15	Sistema hematopoiético	Não	Óbito
12	Pulmão e fígado	Sim	Cura, seqüela ( <i>diabetes insipidus</i> )
31	Fígado, pulmão, sistema hematopoiético	Não	Óbito
23	Pulmão, fígado	Não	Óbito*

\*óbito devido a choque séptico em paciente neutropênico após quimioterapia.

A sobrevida global para todo o grupo foi de 86,1% (limites de confiança a 95%: 66,6% a 94,6%). A figura 19 exhibe a curva atuarial da sobrevida global para as 33 crianças.



**Figura 19.** Probabilidade de sobrevivência global das 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre a curva representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos.

Os pacientes que apresentaram resposta “melhor” à sexta semana de tratamento tiveram uma probabilidade de sobrevivência significativamente maior em relação aos que apresentaram progressão da doença ( $p < 0,001$ ). A probabilidade de sobrevivência global para os que apresentaram resposta “melhor” ao tratamento inicial foi de 94,4% (intervalo de confiança a 95%: 66,6% a 99,2%), e para os que apresentaram resposta “pior” foi de 30% (intervalo de confiança a 95%: 1,2 a 71,9).

A probabilidade estimada de sobrevivência global para os pacientes portadores de doença em um único sistema foi maior (100%) do que para os pacientes portadores de doença multissistêmica (74% com intervalo de confiança a 95%: 44,6% a 89,4%). A diferença observada entre os dois grupos foi significativa ( $p = 0,047$ ).

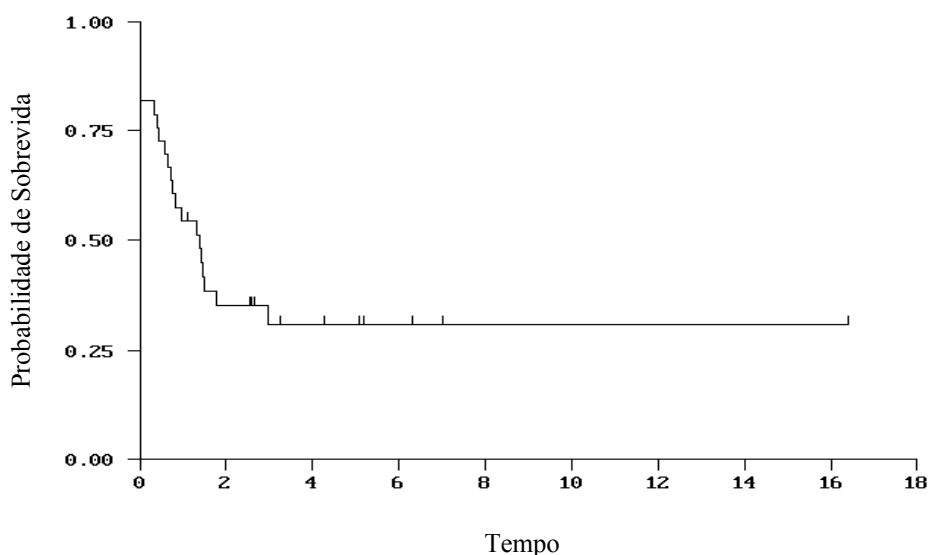
Após o primeiro tratamento, dentre 28 pacientes que apresentaram resolução da HCL em algum ponto durante a evolução, 17 (60,7%) apresentaram pelo menos um episódio de recidiva. A mediana de tempo para o diagnóstico da primeira recidiva foi de 11,7 meses (4,1 a 35,7 meses) após a resolução inicial.

Entre os 10 pacientes com estadiamento 1A ao diagnóstico, 9 apresentaram resolução completa da doença em algum momento do acompanhamento. Dentre estes, quatro (44%), apresentaram pelo menos um episódio de recidiva, sendo três portadores de doença óssea e um de doença cutânea.

No grupo dos 7 pacientes com estadiamento 1B, os quatro (57,1%) portadores de doença óssea multifocal apresentaram pelo menos um episódio de recidiva; os três que manifestavam doença em linfonodos não apresentaram recidivas.

Dos 16 pacientes portadores de HCL multissistêmica, doze apresentaram resolução da doença em algum momento e, destes, nove (75%), apresentaram pelo menos um episódio de recidiva.

A probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos (SLE) para todo o grupo foi de 30,9% (intervalo de confiança a 95%:15,6% a 47,5%) aos 16 anos (Figura 20).



**Figura 20.** Probabilidade de sobrevida livre de eventos em 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre a curva representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos, sem qualquer recaída.

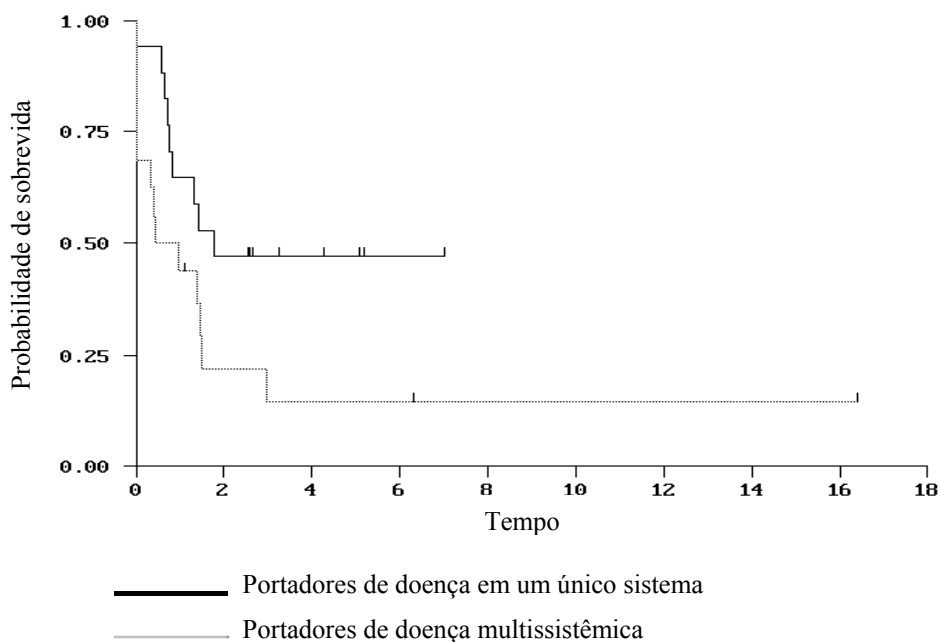
Dentre os dezessete pacientes que recaíram, nove experimentaram mais de uma recidiva. A mediana de tempo para a segunda recidiva foi de 1,3 anos (0,5 a 3,4 anos). A probabilidade de sobrevida livre de eventos após a primeira recidiva foi de 26,4% (intervalo de confiança a 95%: 5,2% a 54,9%).

A idade, categorizada em duas faixas, abaixo ou acima de dois anos, não mostrou relação significativa com a variável temporal SLE ( $p = 0,21$ ).

A probabilidade de SLE aos 16 anos foi de 47,1% (intervalo de confiança a 95%: 23 % a 68%) para os pacientes com doença em um único sistema e de 14,6% (intervalo de confiança a 95%: 2,5% a 36,8%) para os pacientes com doença multissistêmica ( $p = 0,05$ ; figura 21).

O tratamento utilizado e também o gênero da criança não mostraram diferença significativa ( $p = 0,36$  e  $p = 0,67$  respectivamente) em relação à variável temporal SLE.





**Figura 21.** Probabilidade de sobrevivência livre de eventos em 33 crianças portadoras de HCL. As marcas sobre as curvas representam o tempo de seguimento dos pacientes vivos, sem qualquer recaída.

## 5.6. Seqüelas e Complicações

Como complicação do tratamento inicial, foi relatada neutropenia em cinco pacientes, que foi revertida com a suspensão do medicamento. As duas crianças que necessitaram de hemotransfusão apresentavam acometimento do sistema hematopoiético ao diagnóstico.

A seqüela mais comum foi o *diabetes insipidus*, tendo sido detectada em sete pacientes (21%), sendo que dois já apresentavam a manifestação ao diagnóstico e os outros cinco apresentaram-na posteriormente. Dos sete pacientes que apresentaram *diabetes insipidus*, cinco tinham lesões ósseas cranianas. Uma das crianças que não apresentava lesões ósseas cranianas realizou ressonância nuclear magnética na ocasião do diagnóstico do *diabetes insipidus* e apresentava lesão em sela túrcica.

Outras seqüelas observadas foram: surdez em dois pacientes, diminuição da acuidade auditiva em dois pacientes e vértebra plana em um paciente.

Após dezesseis anos de acompanhamento, não foram relatados casos de neoplasia secundária.

---

Na tabela 7 estão especificados a idade, o grau de certeza diagnóstica, gênero, estadio, tratamento inicial, resposta inicial ao tratamento, tempo de acompanhamento, número de recidivas, seqüelas e situação atual referente a cada paciente do estudo.

**Tabela 7.** Crianças portadoras de HCL tratadas no HC-UFMG no período de 1988 a 2004.

Identificação	Idade ao diagnóstico (anos)	Diagnóstico*	Estadio	Gênero	Tratamento inicial†	Resposta ao tratamento††	Tempo de acompanhamento (anos)	Número de recidivas	Situação atual	Seqüelas
1	16,88	2	2	M	2	1	1,10	0	Em acompanhamento/remissão	
2	1,62	3 (CD1a)	1A	M	1	2	2,36	1	Em tratamento	<i>Diabetes insipidus</i>
3	2,81	2	1B	F	2	1	3,83	2	Em acompanhamento/remissão	
4	5,26	1	2	M	2	1	11,20	2	Em acompanhamento/remissão	<i>Diabetes insipidus/ Déficit auditivo</i>
5	8,32	2	1A	M	0	1	2,56	0	Em acompanhamento/remissão	
6	0,97	2	1B	M	2	1	3,24	0	Em acompanhamento/remissão	
7	0,59	1	2	F	3	1	12,00	0	Remissão (8/8/2000)alta	
8	2,92	1	1A	F	4	1	2,58	0	Em acompanhamento/remissão	
9	3,91	2	1A	M	2	1	5,10	3	Em tratamento	<i>Diabetes insipidus/ Déficit auditivo</i>
10	4,56	1	2	F	3	1	11,63	6	Remissão (24/4/2001)perdeu acompanhamento	<i>Diabetes insipidus</i>
11	3,04	1	1B	F	2	1	8,55	5	Em acompanhamento/remissão	
12	1,16	3 (ME)	2	M	3	1	3,39	1	Alta em remissão(17/9/1991)	Surdez
13	13,79	2	1B	M	2	1	5,08	0	Remissão/ notícias 2004	
14	2,34	1	2	F	3	1	15,40	4	Remissão/ notícias 2004	
15	2,29	3 (ME)	2	F	5	3	0,94	sr‡	Óbito (9/7/1996)	
16	14,22	3 (CD1a)	1A	M	1	1	2,65	0	Em acompanhamento/remissão	
17	1,54	3 (ME)	2	F	3	1	16,16	1	Remissão/ notícias 2004	<i>Diabetes insipidus</i>
18	2,16	2	2	F	2	2	7,47	5	Em acompanhamento/remissão	<i>Diabetes insipidus</i>
19	1,76	1	2	M	3	2	3,26	1	Alta em remissão (3/12/1991)	
20	0,71	1	1B	F	2	1	7,92	1	Em acompanhamento/remissão	
21	2,50	1	2	M	1	1	6,31	0	Alta em remissão (5/5/1997)	<i>Diabetes insipidus</i>
22	0,22	2	1A	F	5	1	5,20	0	Em acompanhamento/remissão	
23	2,40	2	2	F	2	3	1,57	sr	Óbito (28/6/2001)	
24	9,82	3 (CD1a)	2	M	2	1	2,88	2	Óbito (14/7/2003)	Surdez
25	3,15	1	1A	F	2	1	7,00	0	Em acompanhamento/ remissão	
26	1,93	1	2	M	2	1	7,58	3	Em acompanhamento/remissão	
27	9,44	1	1B	F	0	1	4,28	0	Remissão(15/5/2003); perdeu acompanhamento	
28	0,61	1	2	F	2	3	3,38	sr	Em tratamento	
29	4,98	1	1A	M	4	1	2,41	1	Em acompanhamento/remissão	
30	3,46	3 (CD1a)	1B	M	2	1	0,84	1	Em tratamento	Vértebra plana
31	2,08	2	2	M	2	3	0,06	sr	Óbito (13/12/2004)	
32	13,91	2	1A	F	5	3	1,47	sr	Lesões em atividade (23/03/2004); perdeu acompanhamento	
33	2,26	2	1A	M	4	1	0,94	1	Em acompanhamento/remissão	

\* Diagnóstico: 1 = presuntivo; 2 = provável; 3 = definitivo (ME: microscopia eletrônica); † Tratamento: 0 = não tratados; 1 = prednisona oral; 2 = vimblastina + prednisona; 3 = VP-16 + prednisona; 4 = exérese cirúrgica; 5 = outros; †† Resposta ao tratamento inicial: 1 = resposta melhor; 2 = resposta intermediária; 3 = resposta pior; ‡ sr: sem resposta ao tratamento, não alcançaram remissão em nenhum momento durante o curso da doença.

## 6. DISCUSSÃO

As 33 crianças incluídas neste estudo foram acompanhadas no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1988 a 2004, sendo uma casuística apreciável levando-se em consideração que os pacientes foram tratados em uma única instituição, a raridade da doença e a escassez de dados sobre a HCL no Brasil. Foram localizados dois estudos retrospectivos de instituições brasileiras com o objetivo de analisar as manifestações clínicas, tratamento e evolução dos pacientes. Os resultados de ambos foram publicados em resumos de congressos. RIBEIRO et al. (2003b), em Curitiba, estudaram 43 pacientes e ALBUQUERQUE et al. (2002) analisaram dados referentes a 23 crianças tratadas em uma única instituição no Rio de Janeiro. Foram encontrados também alguns relatos de casos de crianças brasileiras (LOURENÇO, SILVA & NICO, 2005; PUERTAS et al., 2003; RIBEIRO et al., 2002; GUIMARÃES, FERREIRA & SILVA, 1971) e estudos que citam a HCL como diagnóstico diferencial de lesões observadas à ressonância magnética e lesões em cavidade oral (AMARAL et al., 2003; SOUSA et al., 2002).

O estudo foi retrospectivo. Assim, não foi planejado um questionário padronizado previamente e a obtenção de alguns dados relacionados à apresentação inicial, dados objetivos sobre resposta ao tratamento e data exata do início dos sinais e sintomas foi prejudicada devido a anotações incompletas nos prontuários.

Cumpramos ressaltar a necessidade de estudos cooperativos e prospectivos com o objetivo de se conhecer melhor a doença no nosso meio. Em 2003 foi constituído o primeiro grupo cooperativo brasileiro para o tratamento da HCL pela SOBOPE e provavelmente o levantamento dos casos tratados em diferentes instituições brasileiras possibilitará uma ampla análise das características, evolução dos pacientes e resultados obtidos com os diferentes esquemas terapêuticos utilizados.

### 6.1. Características gerais da casuística

Neste estudo foi observada discreta predominância da HCL no sexo masculino, em concordância com a maioria dos estudos que relatam proporções variando de 1,1 a 2 meninos para cada menina (GADNER et al., 2001; KUMARY et al., 1999; NICHOLSON,

EGELER & NESBIT, 1998; HAMRE et al., 1997; THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 1996; CECI et al., 1993).

A distribuição das crianças por grupos etários mostrou um pico de incidência na faixa entre um e quatro anos de idade (54,5% dos pacientes), semelhante aos relatos da literatura (EGELER & D'ANGIO, 1995).

Na maioria dos casos, o diagnóstico foi presuntivo (42,4%). Para a análise, foi considerado como diagnóstico provável o realizado através de histologia característica à microscopia ótica associada à positividade para a proteína S-100 à imuno-histoquímica, uma vez que não foram realizadas pesquisas para manosidase, ATPase e lecitina de amendoim. O diagnóstico definitivo foi possível em apenas 21,2% das crianças, o que reflete as dificuldades para se estabelecer o mesmo no nosso meio. Na maioria dos casos, o diagnóstico definitivo por meio da pesquisa do CD1a foi realizado em outros serviços, em função da indisponibilidade do anticorpo adequado para uso em cortes processados em parafina no HC-UFMG. Como o número de casos era muito pequeno, não foi padronizada a pesquisa em peças congeladas. Entretanto, a partir de 2004 está disponível no serviço o anticorpo monoclonal 010, permitindo a pesquisa do antígeno CD1a em todos os casos. O ideal seria que o diagnóstico definitivo pudesse ter sido realizado em todos os pacientes, inclusive para uma comparação mais fidedigna com os resultados dos estudos cooperativos e prospectivos internacionais, nos quais são incluídos somente os pacientes com diagnóstico definitivo. No entanto deve-se salientar que apesar do mesmo ser fundamental nos casos duvidosos, o tratamento dos pacientes com quadro clínico sugestivo e histologia característica não deve ser protelado quando não for possível realizá-lo.

Com relação ao tempo de acompanhamento das crianças, é difícil estabelecer o que seria o ideal, uma vez que muitos estudos não especificam a mediana de acompanhamento dos pacientes. A HCL é uma doença que apresenta um curso clínico muito variável, sendo comum a ocorrência de múltiplas recidivas (BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994). No presente estudo a mediana de tempo para a primeira recidiva foi de 11,7 meses, sendo que somente um paciente apresentou a primeira recidiva após os dois primeiros anos de acompanhamento. A análise dos pacientes portadores de doença em um único sistema do estudo DAL HX 83/90 (mediana de acompanhamento de sete anos e seis meses), mostrou uma mediana de quatro meses para a primeira recidiva, sendo que todas ocorreram nos dois primeiros anos após o diagnóstico (TITGEMEYER et al., 2001). O LCH I, primeiro estudo conduzido pela *Histiocyte Society*, envolveu somente portadores de doença multissistêmica e teve um tempo de seguimento de 4,9 anos. A mediana de tempo para a

primeira recidiva foi de seis meses após a resolução completa da doença (GADNER et al., 2001). Sendo assim, o tempo de acompanhamento dos pacientes do presente estudo parece ter sido suficiente para a avaliação adequada das recidivas. Como os portadores de HCL podem apresentar seqüelas vários anos após o diagnóstico inicial (HAUPT et al., 2004), a análise apropriada das seqüelas a longo prazo pode ter sido prejudicada.

## 6.2. Manifestações clínicas ao diagnóstico

As lesões osteolíticas foram encontradas em 70% dos pacientes ao diagnóstico, tendo sido a manifestação clínica mais comum. Na maioria dos estudos, as lesões osteolíticas também são descritas como a manifestação mais freqüente da doença nas crianças, sendo encontradas em mais de 80% dos pacientes com HCL (ARICÒ & EGELER, 1998). O local mais freqüentemente acometido foi o crânio (78,3% dos casos), o que corresponde aos relatos da literatura (AZOUZ, et al., 2005; EGELER & D'ANGIO, 1995; KILPATRICK et al., 1995; BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994).

A doença óssea localizada correspondeu a 12,1 % dos casos na casuística estudada. A incidência encontrada na literatura variou de 19% a 63% (TITGEMEYER et al., 2001). A doença óssea correspondeu a 47% dos casos de doença em um único sistema. A ocorrência de doença óssea multifocal, dentre os pacientes com doença em um único sistema, foi detectada em quatro pacientes (12,1%). Esta taxa se assemelha à encontrada no estudo DAL-HX 83/90 (TITGEMEYER et al., 2001).

O acometimento de linfonodos foi a segunda manifestação clínica mais freqüente ao diagnóstico, sendo relatado em 48,5% das crianças deste estudo e 23,5% dos pacientes com doença em um único sistema. Esta taxa é muito superior à descrita na literatura, não tendo sido encontrada uma explicação para tal fato. A linfadenomegalia pode ser encontrada em menos de 10% das crianças ao diagnóstico (ARICÒ & EGELER, 1998). THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP (1996) encontraram adenopatia ao diagnóstico em 8,6% de 348 pacientes estudados retrospectivamente através de questionário padronizado. O estudo DAL HX 83/90 encontrou doença localizada nos linfonodos em 2% dos pacientes portadores de doença em um único sistema (TITGEMEYER et al., 2001). No presente estudo, entre os pacientes que apresentavam doença somente em linfonodos, dois tiveram diagnóstico presuntivo e outros dois, diagnóstico provável. Em todos os casos a biópsia foi realizada para o esclarecimento

diagnóstico da linfadenomegalia. Nestes casos o diagnóstico definitivo seria importante para a confirmação do diagnóstico. A cadeia cervical foi a mais comumente acometida, 87,5%, em concordância com relatos da maioria das séries (BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994). Entre os quatro pacientes portadores de doença em um único sistema com doença em linfonodos, nenhum apresentou recidiva da doença, sendo que um paciente, com vários sítios acometidos, evoluiu com remissão espontânea da doença. No DAL HX 83/90, os pacientes com doença em um único sistema em linfonodos não apresentaram recidivas da doença após exérese cirúrgica (TITGEMEYER et al., 2001).

As lesões cutâneas são freqüentemente a primeira manifestação da HCL (EGELER & D'ANGIO, 1995). Neste estudo as lesões de pele foram relatadas em 11 pacientes ao diagnóstico (33,3%), freqüência semelhante à encontrada por THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP (1996) em um estudo envolvendo 348 crianças, onde foram descritas em 37% dos casos. No presente estudo, entre as onze crianças que apresentavam lesões de pele, cinco haviam recebido tratamento prévio para dermatite seborréica, uma para psoríase e outra para alergia, o que pode ter levado a um atraso de até dois anos no diagnóstico, considerando-se o início dos sintomas como o possível princípio da doença. A possibilidade de atraso no diagnóstico da doença cutânea, por sua semelhança com outras patologias, também foi observada por alguns autores (ARICÒ & EGELER, 1998). Um paciente que apresentava doença cutânea mostrava alterações das unhas com descrição de paroníquia e onicólise. Conforme MUNN & CHU (1998), o envolvimento das unhas é extremamente raro na HCL.

Dentre os pacientes estadiados como pertencentes ao grupo 1, 29,4% apresentavam doença de pele. Uma paciente apresentou doença localizada em vulva, forma extremamente rara de manifestação em crianças. A idade ao diagnóstico anátomo-patológico desta paciente foi de 13,9 anos, porém era relatada a presença das lesões desde os seis anos de idade, com progressão muito lenta. Outro paciente apresentou lesão única em lábio inferior, com evolução de dois anos antes do diagnóstico. A presença de lesões de pele como parte de doença multissistêmica ocorreu em seis pacientes, sendo que em quatro deles foi diagnosticada disfunção orgânica. Um quinto paciente não era portador de disfunção orgânica de acordo com os critérios adotados no estudo, mas provavelmente, se fossem utilizados os critérios mais recentes, apresentaria acometimento hepático uma vez que apresentava hepatomegalia não confirmada por ultrassonografia.

O acometimento de ouvidos foi descrito em seis crianças ao diagnóstico (18,2%) e, na maioria das vezes, não foi aventada inicialmente a possibilidade de HCL. Entre os

portadores de doença em um único sistema, a taxa foi de 17,6% e entre os portadores de doença multissistêmica, de 18,7%. SURICO et al. (2000) relataram uma taxa de 13,4% de acometimento dos ouvidos ao diagnóstico, em um estudo retrospectivo envolvendo 220 crianças. É mais comum entre as crianças portadoras de doença multissistêmica, sendo que no estudo de SURICO et al. (2000), quando foram considerados apenas os portadores de doença multissistêmica, a taxa de acometimento dos ouvidos aumentou para 26,9%. A presença de otite persistente, refratária aos tratamentos comuns, deve levar à suspeita de HCL (ARICÒ & EGELER, 1998).

A HCL acomete com frequência o eixo hipotalâmico-hipofisário, sendo *diabetes insipidus* a manifestação mais comum. Pode preceder ou ocorrer a qualquer momento na evolução da HCL; na maioria das vezes manifesta-se com uma mediana de dez a doze meses após o início da doença, mas pode surgir vários anos depois (ARICÒ & EGELER, 1998, GROIS et al., 1998). É mais comum entre os pacientes com lesões localizadas nos ossos da face e da fossa craniana média e anterior – temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e ossos da órbita – com extensão tumoral intracraniana. Essa característica levou recentemente à classificação dessas lesões como “de risco” para o sistema nervoso central. Deve-se sempre pensar na possibilidade diagnóstica de HCL nos casos de *diabetes insipidus* idiopático (PROSCH et al., 2004). A proporção de pacientes que apresentam *diabetes insipidus* é muito variável, a maioria dos estudos mostra taxas variando de 11% a 40%. Esta variabilidade é atribuída às diferenças em relação ao tempo de seguimento, metodologia e participação de unidades de endocrinologia entre os estudos. Na casuística estudada, três pacientes apresentavam *diabetes insipidus* ao diagnóstico, dois com doença multissistêmica e lesões ósseas cranianas e um com doença localizada em escápula.

Apresentações raras, como lesões de nervos cranianos associadas a lesões ósseas, são descritas na literatura (THE FRENCH LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS STUDY GROUP, 1996). Dentre os 33 pacientes do presente estudo, um apresentou lesão de nervo facial secundária a lesão óssea temporal.

Apesar da heterogeneidade das manifestações clínicas, também observada no presente estudo, o diagnóstico da HCL não é difícil quando se pensa na sua possibilidade (ARICÒ & EGELER, 1998; BROADBENT, EGELER & NESBIT, 1994). Foram identificadas na presente casuística, dez crianças que apresentavam sintomas há pelo menos quatro meses, sendo que em um paciente relatavam-se sintomas há aproximadamente sete anos, sem o diagnóstico da doença. Dois pacientes que apresentavam disfunção orgânica ao diagnóstico, haviam sido submetidos a tratamento



prolongado para dermatite seborréica, sem sucesso. Está bem estabelecido que o prolongamento do tempo de atividade da doença está associado a aumento da morbidade (MINKOV et al., 2000). Esses dados demonstram a importância de se ampliar a divulgação da doença, principalmente entre os pediatras, o que pode propiciar diagnóstico mais precoce e uma menor chance de seqüelas.

### **6.3. Estadiamento ao diagnóstico**

A porcentagem de casos de doença de um único sistema, de 51,5%, foi um pouco inferior à descrita na literatura, o que provavelmente se deve ao pequeno número de casos e principalmente ao não diagnóstico ou não encaminhamento das crianças com formas menos graves da doença.

A doença de um único sistema corresponde à forma de apresentação em mais de 60% das crianças portadoras de HCL (TITGEMEYER et al., 2001). No estudo DAL-HX 83/90, 65% dos casos registrados eram de HCL de um único sistema. Entretanto esse número pode estar subestimado, uma vez que existem conjecturas de que a HCL nas formas mais brandas seja subdiagnosticada. (ARICÒ & EGELER, 1998).

A maioria das crianças portadoras de doença multissistêmica tinha idade inferior a três anos ao diagnóstico (75%). O predomínio da doença multissistêmica nas crianças mais jovens é descrito na maioria dos estudos, entretanto esses estudos utilizam a idade de dois anos como ponto de corte (HUANG & ARCECI, 1999; NICHOLSON, EGELER & NESBIT, 1998; HAMRE et al., 1997). No presente estudo, somente 37,5% das crianças com HCL multissistêmica tiveram o diagnóstico de HCL em idade inferior a dois anos. Porém, a data do diagnóstico foi considerada como a data da realização da biópsia, e, dentre os seis pacientes com idade entre dois e três anos ao diagnóstico, em cinco a história clínica registrou o início dos sintomas em idade inferior a dois anos. Pode-se aventar que essas cinco crianças tiveram um atraso no diagnóstico da doença.

### **6.4. Resposta ao tratamento inicial e evolução dos pacientes**

Devido ao pequeno número de pacientes, não foi possível analisar a eficácia relativa das diversas modalidades terapêuticas utilizadas.

O tratamento inicial no grupo dos pacientes com doença em um único sistema em sítio único foi realizado de acordo com cada situação individual. Não existe tratamento padronizado para a HCL de um único sistema (ARCECI, 2002; BARTNICK et al., 2002; TITGEMEYER, et al., 2001; KUMARY et al., 1999).

Entre os pacientes com doença em sítio único, quatro apresentavam doença óssea. Três evoluíram com pelo menos um episódio de recidiva. A paciente que manifestava um linfonodo cervical acometido, foi tratada com quimioterapia sistêmica e não apresentou recidiva da doença. Entre os cinco portadores de doença cutânea, a resposta ao tratamento e o curso da doença foram extremamente variáveis, conforme descrito na literatura (TITGEMEYER et al., 2001). A criança não tratada apresentou resolução espontânea da doença e evoluiu sem recidivas. Dois pacientes apresentaram resposta completa ao tratamento e evoluíram sem recidivas. Um paciente apresentou resposta parcial ao tratamento inicial e apresentou um episódio de recidiva (*diabetes insipidus*) um ano e dez meses após o diagnóstico inicial. A paciente que apresentava lesão vulvar havia sido submetida ao tratamento com injeção de corticóide intralesional em outro serviço, sem resposta. Essa paciente relatava o aparecimento das lesões sete anos antes do diagnóstico e mantinha lesões em atividade na última consulta anotada. O desenvolvimento de doença crônica ativa é descrito em um pequeno número de casos na literatura (TITGEMEYER et al., 2001).

Não houve recidivas entre os pacientes no estágio 1B que apresentavam doença em linfonodos. Os quatro pacientes que apresentavam doença óssea multifocal responderam ao tratamento inicial; todos experimentaram pelo menos um episódio de recidiva.

Entre os oito pacientes portadores de doença óssea em um único sistema, sete (87,5%) apresentaram pelo menos um episódio de recidiva, sendo que dentre eles, todos os seis que receberam tratamento com quimioterapia sistêmica recidivaram. Esta taxa é muito superior à descrita pelo estudo DAL-HX 83/90, onde foi encontrada uma frequência de 18% de recidivas entre os pacientes portadores de doença em um único sistema com acometimento ósseo (TITGEMEYER et al., 2001).

Estudos mais recentes têm demonstrado que a regressão ou resolução da doença ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes com doença óssea multifocal, independentemente do tratamento utilizado, mas a frequência das recidivas é significativamente diferente entre os diversos tratamentos e parece diminuir com o tratamento mais prolongado. Esses achados motivaram a recomendação para tratamento dos pacientes portadores de doença multifocal com quimioterapia por seis meses no

protocolo LCH III, em andamento. A taxa de recidivas (100%) no grupo de pacientes com doença óssea multifocal foi muito superior à relatada na literatura. A frequência de reativações entre os pacientes que receberam terapia com duas drogas foi de 20% em uma análise retrospectiva realizada pela *Histiocyte Society* (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002). Provavelmente a alta taxa de recidivas encontrada no presente estudo se deve ao fato de não ter sido utilizado tratamento de manutenção.

Não foi observada a progressão da doença de um único sistema para a forma multissistêmica, o que pode ocorrer raramente, segundo relatos da literatura. (ARCECI, 2002; TITGEMEYER et al., 2001). A progressão da doença cutânea para a forma multissistêmica ou recidiva da doença em outros locais foi descrita por vários autores (TITGEMEYER et al., 2001; MUNN & CHU, 1998; LONGAKER et al., 1994), que recomendam o acompanhamento a longo prazo destes pacientes. Não foi possível determinar se, entre os seis pacientes com doença multissistêmica e lesões de pele ao diagnóstico, houve algum caso que resultou da progressão da doença cutânea localizada. Porém, em dois casos, foi descrito tratamento prévio para dermatite seborréica, sem sucesso. A possibilidade diagnóstica de HCL foi aventada somente após o aparecimento de outros sinais e sintomas.

Nenhum dos pacientes do grupo dos portadores de HCL de um único sistema apresentou doença mais grave na recidiva, concordando com os dados de GADNER et al. (1994) que, na maioria das vezes, encontraram manifestações mais brandas ou de mesma intensidade durante o episódio da recidiva.

A HCL em um único sistema possui bom prognóstico a despeito do tratamento utilizado (ARCECI, 2002; TITGEMEYER, et al., 2001; KUMARY et al., 1999; KILPATRICK, et al., 1995). Em concordância com os relatos da literatura, os pacientes que apresentavam HCL acometendo um único sistema tiveram um prognóstico excelente em relação à sobrevida. A probabilidade de sobrevida global desses pacientes foi de 100%. Entretanto a probabilidade de sobrevida livre de eventos aos 16 anos para esse grupo de pacientes foi de 47,1% (intervalo de confiança a 95%: 23% a 68%), revelando a propensão da doença às recidivas (GADNER et al., 2001). O grande número de recidivas observado não causou impacto na sobrevida global, fato que está de acordo com o relato de alguns autores que mostraram que a recorrência após resolução completa não foi fator preditivo de um pior resultado em relação à mortalidade (GADNER et al., 1994).

Entre os pacientes portadores de doença multissistêmica, 75% atingiram a remissão completa em algum momento no curso da doença, resultado semelhante ao encontrado pela

maioria dos estudos. No estudo LCH I foi observada uma taxa de 70% de regressão completa em algum ponto na evolução dos 143 portadores de HCL multissistêmica (GADNER et al., 2001). No estudo DAL HX 83/90, 79% dos pacientes alcançaram resolução completa da doença (MINKOV et al., 2000).

A resposta ao tratamento inicial mostrou-se um fator prognóstico preditivo da mortalidade ( $p < 0,001$ ). O grupo de pacientes que mostrou resposta completa ou continuada ao final das primeiras seis semanas de tratamento apresentaram probabilidade de sobrevida global de 94,4% (intervalo de confiança a 95%: 66,6% a 99,2%), em contraste com os 30% (intervalo de confiança a 95%: 1,2% a 71,9%) observados no grupo dos não respondedores. Esse achado se assemelha aos dos estudos cooperativos internacionais DAL HX 83/90, LCH I e LCH II que mostraram que a resposta ao tratamento inicial (avaliada na sexta semana) é um fator prognóstico seguro na HCL multissistêmica e deve ser um critério utilizado para a mudança precoce do tratamento (MINKOV et al., 2003a; GADNER et al., 2001; MINKOV et al., 2000). No estudo LCH I, os pacientes que apresentaram resposta “melhor” ao final das seis primeiras semanas de tratamento mostraram uma probabilidade de sobrevida global aos três anos de 94%, enquanto os não respondedores tiveram 34% de probabilidade de sobrevida aos três anos ( $p < 0,001$ ).

A probabilidade estimada de sobrevida global aos 16 anos foi de 74% para os pacientes com doença multissistêmica, em comparação aos 100% dos que tinham doença em um único sistema ( $p = 0,047$ ). Todos os óbitos observados nesta casuística ocorreram no grupo de pacientes com doença multissistêmica e disfunção orgânica ao diagnóstico. Estes dados estão de acordo com os encontrados na literatura. No estudo LCH I, envolvendo 143 pacientes portadores de doença multissistêmica, foi observada probabilidade estimada de sobrevida global aos três anos de 77%, sendo que todos os pacientes que morreram apresentavam disfunção orgânica (GADNER et al., 2001). No presente estudo, o prognóstico para os portadores de disfunção orgânica e que não respondem ao tratamento foi muito ruim. Dentre os cinco pacientes que apresentavam disfunção orgânica ao diagnóstico, quatro faleceram. O paciente que sobreviveu, havia respondido às primeiras seis semanas de tratamento. No estudo LCH I, os pacientes que apresentavam disfunção orgânica e que não responderam ao tratamento inicial apresentaram uma probabilidade estimada de sobrevida global de 17%, três anos após o diagnóstico (MINKOV et al., 2002; GADNER et al., 2001). Os resultados dos grandes estudos cooperativos e prospectivos, DAL HX 83/90, LCH I e LCH II, demonstraram claramente a influência prognóstica desfavorável da presença de disfunção orgânica e da falta de resposta inicial ao tratamento

(MINKOV et al., 2002). Esses dados demonstram a necessidade de se avaliar rigorosamente a resposta ao tratamento na sexta semana e a necessidade de encontrar novas alternativas terapêuticas para os pacientes com acometimento dos órgãos de risco e que não respondem ao tratamento nesse período.

A probabilidade de sobrevida livre de eventos aos 16 anos para os portadores de doença multissistêmica foi de 14,6% (intervalo de confiança a 95%: 2,5% a 36,8%). Dentre os 12 pacientes com doença multissistêmica que alcançaram resposta completa em algum momento da evolução da HCL, nove apresentaram pelo menos um episódio de recidiva (75%). Essa taxa é mais alta que as descritas na literatura. Porém a maioria dos dados da literatura refere-se a pacientes que receberam pelo menos seis meses de tratamento, o que provavelmente explica as diferenças encontradas. No estudo LCH I, que envolveu somente portadores de doença multissistêmica, 50% dos pacientes apresentaram recidivas (GADNER et al., 2001). No estudo DAL HX 83/90, no qual a duração do tratamento foi de um ano, a taxa de recidivas foi de 30%. A comparação retrospectiva entre os estudos DAL HX, LCH I e LCH II, sugere que o maior tempo de tratamento pode diminuir a taxa de recidivas (HISTIOCYTE SOCIETY, 2002), o que se expressa na proposta do LCH III de utilizar o tratamento de manutenção por no mínimo seis meses.

## 6.5. Seqüelas e complicações

As seqüelas foram detectadas em dez pacientes (30,3%) nesta casuística. Essa taxa é inferior à encontrada por HAUPT et al. (2004) que analisaram 182 pacientes entre portadores de doença em um único sistema e multissistêmica e encontraram seqüelas em 52% dos pacientes. Tal diferença pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes e pelo fato das seqüelas não terem sido pesquisadas sistematicamente neste estudo; foram pesquisadas somente quando houve suspeita clínica. Pode ter havido também falha no registro de algumas condições como lesões cutâneas cicatriciais e *déficit* leve de desenvolvimento pômbero-estatural, nesta casuística. O tempo de acompanhamento não parece ter prejudicado significativamente a análise das seqüelas, pois a maioria se manifesta nos primeiros anos após o diagnóstico.

No grupo dos 16 pacientes que apresentavam doença multissistêmica, 43,5% apresentaram algum tipo de seqüela, resultado semelhante ao do LCH I, no qual não foi utilizado tratamento de manutenção e 41% dos pacientes apresentaram seqüelas. No DAL

HX 83/90, onde foi utilizado tratamento de manutenção, 38% dos portadores de doença multissistêmica manifestaram seqüelas (GADNER et al., 2001; MINKOV et al., 2000). Entre as 17 crianças que apresentavam doença em um único sistema 17,6% desenvolveram seqüelas. O estudo do DAL HX 83/90 detectou seqüelas em 25% dos portadores de doença em um único sistema (TITGEMEYER et al., 2001). A seqüela mais freqüentemente observada foi o *diabetes insipidus*, em concordância com a maioria dos relatos (HAUPT et al., 2004; MINKOV et al., 2000).

Não foram observados casos de neoplasia secundária após dezesseis anos de acompanhamento. O desenvolvimento de neoplasias secundárias após o uso do VP-16 é descrito em pequeno número de casos. Também é descrita maior incidência de tumores nos portadores de HCL. Tal fato não foi observado nesta casuística, provavelmente pelo pequeno número de pacientes. O VP-16 não vem sendo utilizado para o tratamento inicial da HCL devido ao seu potencial leucemogênico. Com o término dos estudos LCH I e LCH II (GADNER et al., 2001; MINKOV et al., 2003a), que não mostraram benefício com a utilização do VP-16 no tratamento da HCL, o seu uso não é mais recomendado de rotina.

Cinco pacientes apresentaram neutropenia após quimioterapia, sendo que uma criança – Id 22 – com lesão única em pele (estádio 1A) apresentou choque séptico após ter recebido dois ciclos de vimblastina e prednisona. A neutropenia foi revertida após a suspensão do medicamento. Apesar do número de complicações ser pequeno, a indicação e a escolha da droga para o tratamento das formas localizadas da doença – excluindo os sítios especiais e lesões de risco para SNC – devem ser cuidadosamente ponderadas.

## 6.6. Considerações finais

Apesar das limitações de uma análise retrospectiva e descritiva, considerando-se os resultados obtidos neste estudo e os dados da literatura, são oportunas algumas propostas:

1. Padronizar um protocolo para a avaliação rigorosa dos pacientes ao diagnóstico e ao final das seis primeiras semanas do tratamento;
2. Buscar o nível máximo de segurança no diagnóstico histopatológico da HCL, por meio da microscopia eletrônica ou imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal CD1a;
3. Instituir o tratamento de rotina para os portadores de lesões vertebrais, lesões de risco para o SNC e lesões ósseas multifocais e adotar o tratamento de manutenção por seis

---

meses ou um ano de acordo com o grupo de risco do paciente, objetivando melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo a taxa de seqüelas e recidivas;

4. Envidar esforços no sentido de reforçar o funcionamento do grupo cooperativo brasileiro, integrado aos estudos da *Histiocyte Society*.

## 7. CONCLUSÕES

1. A Histiocitose das Células de Langerhans mostrou-se uma doença com apresentação clínica muito variável, o que pode ter ocasionado dificuldades e atraso no diagnóstico em alguns casos; afetou preferencialmente o sexo masculino com pico de incidência na faixa de 1 a 4 anos de idade, conforme os dados da literatura.

2. As manifestações clínicas mais comuns foram lesões osteolíticas, linfadenomegalia e lesões cutâneas.

3. Na maioria das vezes, a doença apresentou curso benigno, com baixas taxas de mortalidade. Evoluiu, entretanto, com alta probabilidade de recidivas e seqüelas, acarretando considerável morbidade, assim como descrito na literatura.

4. A idade e o gênero da criança não influenciaram na evolução da doença.

5. As crianças portadoras de doença em um único sistema apresentaram excelente prognóstico, não tendo sido observados óbitos nesse grupo de pacientes, o que está de acordo com a literatura.

6. Os pacientes portadores de disfunção orgânica apresentaram prognóstico ruim, principalmente quando não responderam às seis primeiras semanas de tratamento. Todos os óbitos ocorreram no grupo dos pacientes portadores de doença multissistêmica e disfunção orgânica ao diagnóstico.

7. Foi observada uma taxa de recidivas superior à descrita na maioria dos estudos, provavelmente devido ao fato de não ter sido utilizado tratamento de manutenção.

8. A seqüela mais freqüente foi o *diabetes insipidus*, semelhante aos relatos da literatura.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albuquerque KP, Santos P, Lankszner M, Barros R, Werneck FA. Histiocitose de Células de Langerhans – análise de 23 casos de uma única Instituição. In: Anais do 8º Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica; 2002; Belo Horizonte. Belo Horizonte: SOBOPE, 2002. p.51.

Akkari V, Donadieu J, Piguet C, Bordigoni P, Michel G, Blanch S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans Cell Histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1097-103.

Amaral L, Chiurciu M, Almeida JR, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. MR imaging for evaluation of lesions of the cranial vault: a pictorial essay. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3A):521-32.

Arceci RJ. Langerhans Cell Histiocytosis in Children and Adults: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002;297-314.

Arceci RJ. The Histiocytosis: The fall of Tower of Babel. *Eur J Cancer* 1999;35(5):747-69.

Aricò M, Egeler RM. Clinical Aspects of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):247-58.

Aricò M. Langerhans Cell Histiocytosis in adults: more questions than answers? *Eur J Cancer* 2004;40:1467-73.

Aricò M, Colella R, Conter V, Indolfi P, Pession A, Santoro N, et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:12-6.

Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhan's Cell Histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 2005;35:103-15.

Bank MI, Rengtved P, Carstensen H, Petersen BL. p53 Expression in biopsies from children with Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(9):733-6.

Bartnick A, Friedrich RE, Roeser K, Schmelzle R. Oral Langerhans Cell Histiocytosis. *J of Craniomaxillofac Surg* 2002;30:91-6.

Batey CA, Samayoa LM. Progressive Langerhans' Cell Histiocytosis presenting as a primary penile lesion. *J Urol* 2002;167:1433-4.

Baumgartner I, Hochstetter AV, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-Cell Histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:9-14.

Baylach JM, García NP, Español MT, Calderón EM, Sanzy IA, Rieró C. Histiocitosis de Células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica. *An Esp Pediatr* 2002;57(5):484-7.

Berman B, Chang DL, Shupack JL. Histiocytosis X: treatment with topical nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:23-9.

Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A, Robison LL. Epidemiologic study of Langerhans Cell Histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997;13:774-84.

Broadbent V, Gardner H. Current Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):327-34.

Broadbent V, Egeler M, Nesbit ME. Langerhans Cell Histiocytosis – clinical and epidemiological aspects. *Br J Câncer* 1994;70(23):S11-S16.

Ceci A, Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, et al. Langerhans Cell Histiocytosis in Childhood: results from the italian cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:259-64.

Chen H, Shen W, Chou D, Chiang I. Langerhans Cell Histiocytosis of the skull complicated with an epidural hematoma. *ANJR Am J Neuroradiol* 2002;23:493-5.

Chong VF. Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement. *Eur J Radiol* 1996;22(2):155-7.

Cline MJ. Histiocytes and Histiocytosis. *Blood* 1994;84(9):2840-53.

D'Angio GJ, editor. Report of the Society Workshop on "Central Nervous System (CNS) disease in Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)". *Med Pediatr Oncol* 1997;29:73-8.

Donadieu J. Langerhans Cell Histiocytosis: portrait of a disease as a rare tumour. *Eur J Cancer* 2004;40:1465-6.

Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:770-6.

Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PCW. Commentary – Langerhans Cell Histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:401-3.

Egeler RM, D'Angio GJ. Medical progress: Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127(1):1-11.

Egeler RM, Kraker J, Voûte PA. Cytosine-Arabinoside, Vincristine, and Prednisolone in the treatment of children with Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis with organ dysfunction: Experience at a single Institution. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:265-70.

Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME, et al. The Relation of Langerhans Cell Histiocytosis to Acute Leukemia, Lymphomas, and Other Solid Tumors: The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):369-78.

Egeler RM, Thompson RC, Voûte PA, Nesbit ME. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' Cell Histiocytosis. *J Pediatr Orthop B* 1992;12:811-14.

Egeler RM, Schmitz L, Sonneveld P, Mannival C, Nesbit ME. Malignant Histiocytosis: a reassessment of cases formely classified as histiocytosis neoplasm and rewiew of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:1-7.

Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaff ES, Weiss LM, Aricò M, et al. Contemporary classification of Histiocytic Disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.

Favara BE, Jaffe R. The histopathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Br. J. Cancer* 1994;70 Suppl 23:S17-S23.

Gadner H, Grois N, Aricò M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' Cell Histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138(5):728-34.

Gadner H, Heitge A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:72-80.

Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debré M, et al. Differentiation of Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* 2001;97(5):1241-8.

Ghanem I, Tolo VT, D'Ambra P, Malogalowkin MH. Langerhans Cell Histiocytosis of bone children and adolescents. *J Pediatr Orthop B* 2003;23:124-30.

Goyal A, Rani S, Singh T, Choudhury P, Dubey AP. Childhood Histiocytoses: A rewiew of twenty two cases. *Indian Pediatr* 1998;35:151-6.

Greinix HT, Storb R, Sanders JE, Petersen FB. Marrow transplantation for treatment of multisystem progressive Langerhans Cell Histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:39-44.

Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, Prayer D. Central Nervous System Disease in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):287-306.

Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Pötschger U, Gadner H. Course and clinical impacto of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Câncer* 2004;43:59-65.

Guimarães RC, Ferreira RA, Silva BR. Estudo anatômico-clínico de dois casos de doença de Letterer-Siwe. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1971;26:5-14.

Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:92-7.

Harris GJ, Woo KI. Letter to the editor: is unifocal Langerhans-Cell Histiocytosis of the orbit a "CNS-Risk" lesion? *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:298-9.

Hashimoto K, Kagetsu N, Taniguchi Y, Weintraub R, Chapman-Winokur RL, Kasiborski A. Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans Cell Histiocytosis confined to the skin. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1044-53.

Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier J, 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;42:438-44.

Histiocyte Society. Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. 2.ed. Viena; 2002.

Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans Cell Histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278-90.

Huang F, Arceci R. The Histiocytosis of Infancy. *Semin Perinatol* 1999;23(4):319-31.

Hund E, Steiner H, Jansen O, Sieverts H, Sohl G, Essig M. Treatment of cerebral Langerhans Cell Histiocytosis. *J Neurol Sci* 1999;171:145-52.

Kamizono J, Okada Y, Shirahata A, Tanaka Y. Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in Langerhans Cell Histiocytosis. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1926-8.

Kannourakis G, Sci B, Abbas A. The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Br J Cancer* 1994;70 Suppl 23:S37-S40.

Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) of bone: A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76(12):2471-84.

Kinugawa N, Imashuku S, Hirota Y, Yamada K, Yamamoto A, Akazai A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Langerhans cell histiocytosis (LCH) in Japan. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(8):935-6.

Kumar PV, Mousavi A, Karimi, M, Bedayat GR. Fine needle aspiration of Langerhans Cell Histiocytosis of the lymph nodes: a report of six cases. *Acta Cytol* 2001;46(4):753-6.

Kumary PK, Priyakumari T, Chellam VG, James V, Nair MK. Langerhans Cell Histiocytosis in children less than 2 years of age. *Indian Pediatr* 1999;36:29-36.

Ladisch S, Gardner H. Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis – Evolution and current approaches. *Br J Cancer* 1994;70 Suppl 23:S41-S46.

Ladisch S, Gardner H, Aricò M, Broadbent V, Grois N, Jacobson A, et al. LCH-I: A randomized trial of Etoposide vs. Vinblastine in disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:107-10.

Lahey ME. Histiocytosis X – comparison of three treatment regimens. *J Pediatr* 1975;87(2):179-83.

Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, Stockert SS, Wilson H, Huff JC, et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell Histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993;101(5):642-5.

Lampert F. Langerhans cell histiocytosis: Historical Perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):213-9.

Longaker MA, Frieden IJ, Leboit PE, Sherertz EF. Congenital "self-healing" Langerhans Cell Histiocytosis: The need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:910-6.

Lourenço SV, Silva MA, Nico MM, An ulcer on the lip. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(2):199-200.

Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* 1991;77(4):721-5.

Malpas JS. Langerhans Cell Histiocytosis in Adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):259-68.

Malpas JS, Norton AJ. Langerhans Cell Histiocytosis in the adult. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:540-546.

McClain KL. Langerhans Cell Histiocytosis: What is the Orphan Telling Us? *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:284-307.

McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans Cell Histiocytosis: the case for conservative treatment. *Arch Dis Child* 1990;65:301-3.

Meyer JS, Camargo B. The Role of Radiology in the Diagnosis and Follow-Up of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):307-26.

Minkov M, Grois N, Aricò, M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, et al. Preliminary results of the LCH-II clinical trial of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 2003a;41(4):263.

Minkov M, Grois N, Braier J, Rosso D, Aricò M, Broadbent V, et al. Immunosuppressive treatment for Chemotherapy-Resistant Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003b:253-6.

Minkov M, Grois N, Broadbent V, Ceci A, Jacobson A, Ladisch S, et al. Cyclosporine a therapy for multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:482-5.

Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:581-5.

Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. *Klin Padiatr* 2000;212(4):139-44.

Montella L, Insabato L, Palmieri, G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans`-cell Histiocytosis. N Engl J Med 2004;351(10):1034-5.

Munn S, Chu AC. Langerhans Cell Histiocytosis of the Skin. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12(2):269-86.

Nezelof C, Basset F. Langerhans Cell Histiocytosis Research: Past, Present, and future. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12(2):385-406.

Nezelof C, Basset F. Perspective - An hypothesis Langerhans cell Histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. Pediatr Blood Cancer 2004;42:398-400.

Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The Epidemiology of Langerhans Cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12(2):379-84.

Osband ME, Lipton JM, Lavin P, Levey R, Vawter G, Greenberger JS, et al. Histiocytosis X: Demonstration of abnormal immunity, T-Cell Histamine H2-Receptor Deficiency, and successful treatment with Thymic Extract. N Engl J Med 1981;304(3).

Piro L. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment of lymphoid malignancies. Blood 1992;79(4):843-5.

Polizzi A, Coghill S, McShane MA, Squier W. Acute ataxia complicating Langerhans Cell Histiocytosis. Arch Dis Child 2002;86:130-1.

Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, et al. Central *diabetes insipidus* as presenting symptom of Langerhans Cell Histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2004;43:594-99.

Puertas EB, Milani C, Chagas JC, et al. Surgical treatment of eosinophilic granuloma in the thoracic spine in patients with neurological lesions. J Pediatr Orthop B 2003;12(5):303-6.

Ribeiro DD, Oliveira BM, Viana, M. B, Campos MK, Murao M. Histiocitose de Células de Langerhans (HCL): estudo retrospectivo de 20 casos. Revista Médica de Minas Gerais 2003a;2(3) Suppl 2:18.

Ribeiro L, Fiori C, Pianowski M, Lima L. A retrospective study of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in a South Brazilian Institution. Med Pediatr Oncol 2003b;41(4):358-9.

Ribeiro LL, Graf H, Lacerda Filho L, Sandrini R, Soares MF, Lima LC, et al. Histiocitose de Células de Langerhans em tireóide: relato de 2 casos e revisão de literatura. In: Anais do 8º Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica; 2002; Belo Horizonte. Belo Horizonte: SOBOPE, 2002. p.51.

Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, Presbury GG, Rieman M, Wang W. Treatment of children with Langerhans Cell Histiocytosis with 2-Chlorodeoxyadenosine. Am J Hematol 2002;69:179-84.

Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology* 1984;152:679-84.

Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-Cell Histiocytosis. *Blood* 1999;93(12):4125-30.

Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell Histiocytosis. *Ann Intern Med* 1994;121(6):430-2.

Schmitz L, Favara B. Nosology and Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):221-46.

Silva ML, Land MG, Maradei S, Otero L, Veith M, Brito G, et al. Translocation (11;11) (p13-p15;q23) in a child with therapy-related acute myeloid leukemia following chemotherapy with DNA-topoisomerase II inhibitors for Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135:101-2.

Simms S, Warner, NJ. A Framework for Understanding and Responding to the Psychosocial Needs of Children with Langerhans Cell Histiocytosis and Their Families. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):359-68.

Sousa FB, Etges A, Correa L, et al. Pediatric oral lesions: a 15-year review from Sao Paulo, Brazil. *J Clin Pediatr Dent* 2002;26(4):413-8.

Starling KA, Donaldson MH, Haggard ME, Vietti TJ, Sutow WW. Therapy of Histiocytosis X with vincristine, vinblastine, and cyclophosphamide. *Am J Dis Child* 1972;123:105-10.

Stine KC, Saylor RL, Saccente S, McClain KL, Becton DL. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (Cladribine) in pediatric patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:81-4.

Stine KC, Saylor RL, Williams LL, Becton DL. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA) for the treatment of refractory or recurrent Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:288-92.

Stoll M, Freund M, Schmid H, Deicher H, Riehm H, Poliwoda H, et al. Allogenic bone marrow transplantation for Langerhans' Cell Histiocytosis. *Cancer* 1990;66(2):284-8.

Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Conti V, Novielli C, Romano A, et al. Ear involvement in childhood Langerhans' Cell Histiocytosis. *Head Neck* 2000;22:42-7.

The Clinical Writing Group of Histiocyte Society. Histiocytosis Syndromes in children. *Lancet* 1987;24:208-209.

The Clinical Writing Group of Histiocyte Society. Histiocytosis Syndromes in Children: II. Approach to the Clinical and Laboratory Evaluation of Children With Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(6):492-5.

The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' Cell Histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75:17-24.

The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' Cell Histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;344-50.

Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gardner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans Cell Histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:108-14.

Viana MB, Oliveira, MB, Silva, C. M, Leite VHR. Etoposide in the treatment of six children with Langerhans Cell Histiocytosis (Histiocytosis X). *Med Pediatr Oncol* 1991;19:289-94.

Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, Lipton JM, Whitlock JA, De Rossi G. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans Cell Histiocytosis: A survey of members of the Histiocyte Society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:476-81.

Willman CL, McClain KL. An Update on Clonality, and Viral Etiology in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):407-16.

Willman CL. Detection of clonal histiocytes in Langerhans Cell Histiocytosis: biology and clinical significance. *Br J Cancer* 1994;70 Suppl 23:S29-S33.

Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994;343(8900):767-68.



## 9. ANEXO

Fotografias de manifestações clínicas e radiológicas da HCL. Para a realização das fotografias foi solicitado o consentimento pós-informado aos responsáveis pelos pacientes.



**Figura 22.** Lesões cutâneas (paciente Id 28).



**Figura 23.** Lesões cutâneas (paciente Id 28).



**Figura 24.** Lesão osteolítica em fibula direita (paciente Id 28).



**Figura 25.** Lesão em couro cabeludo (paciente Id 3).



**Figura 26.** Lesões em palato (paciente Id 1).



**Figura 27.** Lesões em palato (paciente Id 1).



**Figura 28.** Lesão osteolítica em osso frontal (paciente Id 4).



**Figura 29.** Lesões osteolíticas em osso frontal e occipital (paciente Id 4).





**Figura 30.** Lesão osteolítica em fêmur esquerdo (paciente Id 4).

