

Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience

Histiocitose das células de Langerhans: experiência de 16 anos

**Márcia Kanadani Campos¹, Marcos Borato Viana², Benigna Maria de Oliveira³,
Daniel Dias Ribeiro⁴, Cláudia Márcia de Resende Silva⁵**

Resumo

Objetivos: Descrever a apresentação clínica da histiocitose das células de Langerhans e comparar sua evolução de acordo com a idade, estadiamento e resposta ao tratamento.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados referentes a 33 crianças com histiocitose das células de Langerhans acompanhadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1988 a 2004.

Resultados: A idade ao diagnóstico variou de 2 meses a 16 anos (mediana: 2,5 anos). Dezesete crianças eram do sexo masculino. O tempo de seguimento variou de 21 dias a 16,2 anos (mediana: 3,4 anos). As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico foram lesões osteolíticas, linfadenomegalia e lesões cutâneas. A sobrevida global para todo o grupo foi de 86,1% aos 16 anos (IC95% 66,6-94,6). 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 sobrevida global significativamente maior em relação aos que apresentaram progressão da doença. A sobrevida global foi significativamente maior para os pacientes com doença em um único sistema. A probabilidade de sobrevida livre de eventos para todo o grupo foi de 30,9% aos 16 anos (IC95% 15,6-47,5), sendo significativamente maior para os portadores de doença em um único sistema. A idade não se associou com a sobrevida livre de eventos. A seqüela mais comum foi o diabetes insipidus. Não foram observados casos de neoplasias secundárias.

Conclusão: A histiocitose das células de Langerhans apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas, com alta taxa de recidivas e baixa taxa de mortalidade.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):79-86: Histiocitose das células de Langerhans, diagnóstico, terapia, complicações.

Abstract

Objectives: To describe the clinical course of Langerhans cell histiocytosis and to compare its outcome according to age, staging of the disease and treatment response.

Methods: Retrospective analysis of data on 33 children with Langerhans cell histiocytosis followed at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, between 1988 and 2004.

Results: Age at diagnosis ranged from 2 months to 16 years (median: 2.5 years). Seventeen children were male. The follow-up period varied from 21 days to 16.2 years (median: 3.4 years). The most common clinical manifestations at diagnosis were osteolytic lesions, enlarged lymph nodes and skin lesions. The overall survival rate for the whole group was 86.1% at 16 years (95%CI 66.6-94.6%). Deaths occurred in patients with multisystem disease and organ dysfunction at diagnosis. Those patients who had a "better" response to treatment in the sixth week were likely to have a significantly higher overall survival rate than those who showed disease progression. Overall survival rate was significantly higher for patients with single-system disease. The disease-free survival rate for the whole group was 30.9% at 16 years (95%CI 15.6-47.5%), and was significantly higher for those with single-system disease. Age groups were not associated with different disease-free survival rates. Diabetes insipidus was the most common sequela. No cases of secondary neoplasms were observed.

Conclusion: The clinical manifestations of Langerhans cell histiocytosis vary widely, with a high relapse rate and low mortality rate.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):79-86: Langerhans cell histiocytosis, diagnosis, therapy, complications.

1. Mestre. Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

2. Doutor. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

3. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

4. Médico hematologista, Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

5. Mestre. Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 07.06.06, aceito em 30.08.06.

Como citar este artigo: Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):79-86.

doi 10.2223/JPED.1581

Introdução

A histiocitose das células de Langerhans (HCL) é uma doença rara e pouco conhecida. Em 1987, com a criação da International Histiocyte Society, as histiocitoses foram reclassificadas em três classes maiores¹. A classe I foi denominada histiocitose das células de Langerhans, substituindo as diferentes nomenclaturas utilizadas historicamente: histiocitose X, granuloma eosinofílico, síndrome de Hand-Schüller-Christian, doença de Letterer-Siwe, síndrome de Hashimoto-Pritzker e outras. Essas nomenclaturas expressavam a variedade de manifestações clínicas que caracterizam a doença, epônimos ou desconhecimento de sua etiopatogenia. Na classe II, foram incluídas as histiocitoses de células não-Langerhans. A classe III engloba as desordens malignas dos histiócitos. Em 1997, a Organização Mundial da Saúde ampliou a classificação, mantendo o termo anterior HCL².

A HCL resulta de uma proliferação clonal das células de Langerhans, e sua etiopatogenia é desconhecida². As hipóteses de se tratar de uma doença neoplásica ou de origem inflamatória, assim como a existência ou não de fatores predisponentes imunológicos, virais ou genéticos, são amplamente discutidas na literatura sem haver uma conclusão definitiva³⁻⁵.

Pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária, acometendo principalmente crianças⁶⁻⁹. A incidência anual na faixa pediátrica é estimada em três a quatro por milhão. Acredita-se que essa incidência seja subestimada devido à semelhança das formas localizadas com outras patologias e à possibilidade de regressão espontânea^{10,11}.

A apresentação clínica e a evolução da HCL são muito variáveis. Praticamente todos os tecidos podem ser acometidos pela doença, que pode se manifestar como lesão isolada em um único órgão ou como doença disseminada com disfunção orgânica. Os locais mais comumente envolvidos são os ossos, pele e linfonodos. A doença pode resolver espontaneamente ou evoluir com comprometimento da função de órgãos vitais, com conseqüências graves e fatais¹⁰.

O desconhecimento acerca da etiopatogenia da doença dificulta o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica racional. Entretanto, a comparação entre os resultados dos estudos cooperativos internacionais indica que o tratamento quimioterápico pode influenciar beneficemente o curso natural da doença, diminuindo o número de recidivas e seqüelas nos casos de doença multissistêmica, doença óssea multifocal e doença localizada nos denominados sítios especiais (ossos faciais e da fossa craniana média e lesões com extensão intra-espinhal)¹². Nos casos de doença em um único sistema – excetuando doença óssea multifocal e localizada nos sítios especiais –, o tratamento depende de cada situação individual.

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 família¹³.

Tendo em vista a raridade da doença e a escassez de dados na literatura sobre a HCL no Brasil, este estudo teve como objetivo descrever a apresentação clínica e a evolução da doença em um grupo de crianças e adolescentes diagnosticados e tratados em uma única instituição.

Métodos

O estudo foi retrospectivo e descritivo, utilizando dados obtidos nos prontuários médicos, laudos de exames anatomopatológicos e imuno-histoquímica das crianças e adolescentes com HCL, diagnosticadas e tratadas no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de 1988 a 2004.

Os critérios para o diagnóstico foram baseados nas recomendações da International Histiocyte Society¹. O diagnóstico presuntivo foi estabelecido a partir dos achados histológicos convencionais. 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.

Para o estadiamento, todos os pacientes foram submetidos, de acordo com o protocolo da instituição, a avaliação clínica, laboratorial e estudo radiológico – radiografia de crânio, bacia, tórax e ossos longos. O teste de privação de líquidos e a dosagem de imunoglobulinas foram realizados quando houve suspeita clínica de *diabetes insipidus* ou de imunodeficiência, respectivamente. O mielograma foi realizado quando o paciente 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.
 - Sítio único: lesão óssea solitária, acometimento cutâneo isolado ou acometimento de um linfonodo único;
 - 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 orgânicas⁸:

- Disfunção hepática: hipoalbuminemia e/ou atividade de protrombina abaixo de 50% e/ou sinais de colestase ou enzimas hepáticas aumentadas em cinco vezes o valor normal;
- Sistema hematopoiético: hemoglobina abaixo de 10 g/dL e/ou plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$ e/ou global de leucócitos abaixo de $4 \times 10^9/L$ e/ou neutrófilos abaixo de $1,5 \times 10^9/L$, tendo sido excluídas outras causas;
- Disfunção pulmonar: sinais de dispnéia ou cianose; infiltrado pulmonar alveolar ou intersticial à radiografia de tórax, na ausência de infecção.

Por se tratar de uma análise retrospectiva, não foram estabelecidos, previamente, critérios de remissão clínica. Foram considerados sinais de resposta ao tratamento o desaparecimento das lesões líticas, a redução no tamanho dos linfonodos, o desaparecimento de visceromegalias, a ausência de febre, a regressão das lesões de pele e a normalização dos parâmetros laboratoriais. Os pacientes foram divididos em três categorias, de acordo com a resposta obtida¹⁴:

- Resposta "melhor": completa resolução da doença ou regressão continuada da doença;
- Resposta intermediária: doença estável e pacientes que apresentaram regressão da doença em alguns locais, com aparecimento de lesões em outros sítios;

- Ausência de resposta: progressão da doença.

Os esquemas utilizados como regime inicial de tratamento estão descritos na Tabela 1.

Foi considerada recidiva da doença o aparecimento de novas lesões ou disfunção orgânica após um quadro estável por 3 meses. Foi considerada seqüela qualquer condição clínica irreversível desenvolvida em algum momento do curso da doença.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de eventos (SLE). Para estimar a SLE, foram considerados eventos o óbito ou a 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 $p \leq 0,05$. Estudo multivariado não foi realizado pelo pequeno número de pacientes. O ponto de corte para categorização da idade foi de 3 anos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Resultados

No período do estudo, foram diagnosticados e tratados no HC-UFMG 33 pacientes com HCL, sendo 17 do gênero masculino. A idade ao diagnóstico variou de 2 meses a 16 anos, com mediana de 2,5 anos. O tempo de seguimento variou de 21 dias a 16,2 anos, com mediana de 3,4 anos.

Tabela 1 - Distribuição dos 33 pacientes com histiocitose das células de Langerhans, de acordo com o tratamento inicial

Tratamento inicial	Número de pacientes
Não tratados	2 (6%)
Prednisona isolada (40 mg/m ² /dia durante 6 semanas)	3 (9,1%)
Vimblastina (6,5 mg/m ² /semana durante 12 semanas) + Prednisona (40 mg/m ² /dia durante 6 semanas)	16 (48,5%)
Etoposídeo (150 mg/m ² /dia por 3 dias: 3 a 6 ciclos com intervalo de 3 a 4 semanas entre os ciclos)*	6 (18,2%)
Exérese cirúrgica	3 (9,1%)
Outros†	3 (9,1%)

* Um paciente que apresentava *diabetes insipidus* ao diagnóstico recebeu radioterapia dirigida à região hipotalâmica, logo após o diagnóstico, em associação com etoposídeo¹⁵.

† Outros: uma paciente portadora de lesões vulvares recebeu injeção intralesional de corticóide em outro serviço; um paciente 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; um paciente recebeu, inicialmente, três doses de etoposídeo.

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.

As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico (Tabela 2) foram as lesões osteolíticas, encontradas em 23 pacientes (69,7%). O local mais freqüentemente acometido foi o crânio (78,3% dos casos). Linfadenomegalia estava presente em 16 crianças ao diagnóstico (48,5%). Destas, 14 apresentavam linfadenomegalia cervical (87,5%), tendo sido esta a cadeia mais comumente acometida. As lesões cutâneas ou mucocutâneas foram descritas em 11 pacientes (33,3%), sendo diagnosticadas previamente como psoríase em um paciente, dermatite seborréica em cinco outros e como alergia em um dos casos. Seis crianças apresentavam acometimento de ouvidos à avaliação inicial. Em duas crianças, a manifestação foi otorréia, uma criança apresentava otite de repetição e duas crianças apresentavam massa em conduto auditivo. Uma criança que relatava otorréia não apresentava alterações à otoscopia nem lesões ósseas crânicas, mas houve melhora do sintoma após o tratamento.

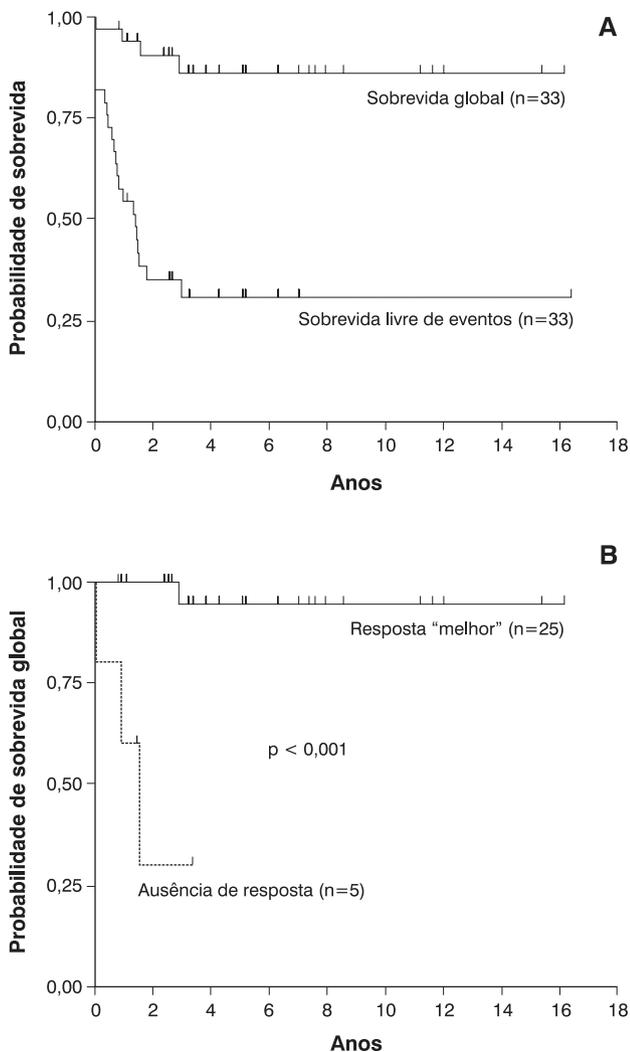
A distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento inicial encontra-se na Tabela 1. Três pacientes que apresentaram *diabetes insipidus* receberam radioterapia dirigida à região hipotalâmica (dose total, 900 cGy), mas somente um como tratamento inicial, juntamente com etoposídeo¹⁵.

Ao final da sexta semana, 25 pacientes (75,8%) mostraram resposta “melhor”, três (9,1%) tiveram resposta intermediária e cinco (15,2%) não apresentaram resposta ao tratamento inicial. Após o primeiro tratamento, 17 pacientes (60,7%) apresentaram pelo menos um episódio de recidiva. Em 16 casos, a recidiva ocorreu antes de 2 anos de acompanhamento. Todos os óbitos observados ocorreram em pacientes com doença multissistêmica com disfunção orgânica ao diagnóstico. As curvas de SG e SLE para todas as crianças estão ilustradas na Figura 1A.

A probabilidade de SG para os que apresentaram resposta “melhor” ao final da sexta semana foi significativamente superior à dos que não apresentaram resposta ($p < 0,001$; Figura 1B). A probabilidade estimada de SG para os pacientes portadores de doença em um único sistema foi maior (100%)

Tabela 2 - Manifestações clínicas relatadas, ao diagnóstico, em 33 crianças portadoras de histiocitose das células de langerhans

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%)



A) Curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) para as 33 crianças. A probabilidade estimada de SG aos 16 anos foi de 86,1% (IC95% 66,6-94,6); a probabilidade de SLE foi de 30,9% (IC95% 15,6-47,5).
 B) A probabilidade de SG para os que apresentaram resposta "melhor" ao final da sexta semana de tratamento¹⁴ (n = 25) foi de 94,4% (IC95% 66,6-99,2), em contraste com 30% (IC95% 1,2-71,9) para os que não apresentaram resposta (n = 5; $p < 0,001$). As três crianças com resposta intermediária estão vivas, após uma ou mais recidivas. Os traços verticais sobre as curvas representam, nos gráficos de SG, os pacientes vivos com os respectivos tempos de seguimento; nas curvas de SLE, os traços representam pacientes vivos em primeira remissão.

Figura 1 - Curvas de sobrevida de crianças com histiocitose das células de Langerhans, segundo o método de Kaplan-Meier

do que para os pacientes portadores de doença multissistêmica (74%; IC95% 44,6-89,4; $p = 0,047$).

A probabilidade de SLE aos 16 anos foi de 47,1% (IC95% 23-68) para os pacientes com doença em um único sistema e de 14,6% (IC95% 2,5-36,8) para os pacientes com doença multissistêmica ($p = 0,05$). A idade superior (n = 14) ou inferior a 3 anos (n = 19) não mostrou relação significativa com as variáveis temporais SG ($p = 0,52$) e SLE ($p = 0,29$).

A seqüela mais comum foi o *diabetes insipidus*, tendo sido detectada em sete pacientes (21%), sendo que três já apre-

sentavam a manifestação ao diagnóstico. Outras seqüelas observadas foram surdez em quatro pacientes e vértebra plana em um paciente. Após 16 anos de acompanhamento, não foram relatados casos de neoplasia secundária.

Na Tabela 3, estão especificados o grau de certeza diagnóstica, gênero, estágio, resposta inicial ao tratamento, número de recidivas e situação atual referente aos 33 pacientes.

Discussão

Na presente casuística, foi observada distribuição semelhante da doença entre os sexos; a maioria dos estudos relata proporções variando de 1,1 a 2 meninos para cada menina^{7,14-17}.

Na maioria dos casos, o diagnóstico foi presuntivo. O diagnóstico definitivo foi possível em apenas 21,2% das crianças, o que reflete as dificuldades para seu estabelecimento em nosso meio. Entretanto, a pesquisa do CD1a com o anticorpo monoclonal 010 está atualmente disponível na instituição para todos os casos.

As lesões osteolíticas foram a principal forma de manifestação inicial da doença, o que corresponde aos relatos da literatura^{8-10,18,19}. A radiografia simples é o exame de escolha para o diagnóstico e acompanhamento da maioria das lesões osteolíticas. Em casos de lesões persistentes, pode ser necessário o uso de cintilografia para determinar a presença de atividade das mesmas. A tomografia computadorizada fica reservada para casos não definidos pela radiografia, bem como para as áreas anatomicamente complexas²⁰.

O acometimento de linfonodos foi a segunda manifestação clínica mais freqüente ao diagnóstico, sendo relatado em 48,5% das crianças deste estudo e em 23,5% dos pacientes com doença em um único sistema. A linfadenomegalia é descrita em menos de 10% das crianças ao diagnóstico¹⁰. No presente estudo, os pacientes que apresentavam doença somente em linfonodos tiveram diagnóstico presuntivo ou provável. Nesses casos, o diagnóstico definitivo seria importante para a sua confirmação, uma vez que a freqüência observada foi muito maior que a descrita na literatura⁹.

As lesões cutâneas são freqüentemente a primeira manifestação da HCL⁸. Entre as 11 crianças deste estudo que apresentavam lesões de pele, sete haviam recebido tratamento prévio para outras patologias, o que pode ter levado a um atraso 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, tem sido relatada¹⁰.

O acometimento de ouvidos foi descrito em seis crianças ao diagnóstico e, na maioria das vezes, não foi aventada, inicialmente, a possibilidade de HCL. Esse tipo de manifestação é mais comum entre as crianças portadoras de doença mul-

tissistêmica; a presença de otite persistente, refratária aos tratamentos comuns, deve levar à suspeita de HCL^{10,21}.

A HCL acomete com freqüência o eixo hipotalâmico-hipofisário, sendo *diabetes insipidus* a manifestação mais comum. Na maioria das vezes, manifesta-se com uma mediana de 10 a 12 meses após o início da doença, mas pode preceder ou surgir vários anos depois^{10,22}. A proporção de pacientes que apresentam *diabetes insipidus* é muito variável, com taxas de 11 a 40%. Na casuística estudada, três pacientes apresentavam *diabetes insipidus* ao diagnóstico. Em nenhum dos casos constituiu-se manifestação isolada.

A porcentagem de casos de doença de um único sistema foi 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 maioria das crianças portadoras de doença multissistêmica tinha idade inferior a 3 anos ao diagnóstico, de maneira semelhante ao descrito pela maioria dos estudos^{7,16}. Classicamente, a idade abaixo de 2-3 anos constitui-se fator de mau prognóstico. No presente estudo, provavelmente pelo pequeno número de pacientes, tal influência não alcançou significância estatística. A associação desse grupo etário com doença multissistêmica explica porque a idade não é mais considerada um fator prognóstico independente¹².

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

Tabela 3 - Diagnóstico e evolução de 33 crianças portadoras de histiocitose das células de Langerhans

Diagnóstico	
Presuntivo	14
Provável	12
Definitivo	7 (CD1a = 4; ME = 3)
Estádio	
1A	10
1B	7
2	16
Gênero	
Masculino	17
Feminino	16
Resposta clínica após a sexta semana de tratamento*	
Resposta "melhor"	25
Resposta intermediária	3
Progressão da doença	5
Número de recidivas em 28 crianças†	
0	11
1	8
2	3
3	2
4	1
5	2
6	1
Situação atual	
Em acompanhamento/remissão	15
Alta em remissão	7
Perda de acompanhamento em remissão	2
Perda de acompanhamento com doença ativa	1
Em tratamento	4
Óbito	4

ME = microscopia eletrônica.

* Definições de resposta clínica conforme descrito na seção de Métodos¹⁴.

† Cinco pacientes não apresentaram resposta ao tratamento e não alcançaram remissão em nenhum momento durante o curso da doença.

Entre os portadores de doença óssea exclusiva, sete (87,5%) apresentaram pelo menos um episódio de recidiva. Essa taxa é muito superior à descrita na literatura, que se situa em torno de 20%. Provavelmente isso se deve ao fato de não ter sido utilizado tratamento de manutenção: estudos recentes têm demonstrado que a frequência das recidivas é significativamente diferente entre os diversos tratamentos e parece diminuir com o tratamento mais prolongado^{11,12,23}.

Não foi documentada a progressão da doença de um único sistema para a forma multissistêmica, o que pode ocorrer raramente^{5,11}. Entre os seis pacientes que apresentavam doença multissistêmica e lesões de pele ao diagnóstico, quatro já apresentavam as lesões cutâneas há, no mínimo, 4 meses, mas não foi possível determinar se essas lesões constituíam manifestação única ao diagnóstico e progrediram para doença sistêmica. A progressão da doença cutânea para a forma multissistêmica ou recidiva da doença em outros locais foi descrita por vários autores^{11,24,25}.

Os pacientes que apresentavam HCL acometendo um único sistema tiveram um prognóstico excelente em relação à SG (100%). Entretanto, a probabilidade de SLE aos 16 anos para esse grupo de pacientes (47,1%) revela a propensão da doença às recidivas¹⁴. O grande número de recidivas observado não causou impacto na SG, fato que está de acordo com o relato de alguns autores mostrando que a recorrência após resolução completa não é fator preditivo de um pior resultado em relação à mortalidade²⁶.

A resposta ao tratamento inicial mostrou-se um fator prognóstico preditivo de mortalidade. O grupo de pacientes que mostrou resposta completa ou continuada ao final das primeiras 6 semanas de tratamento apresentou probabilidade de SG de 94,4%, em contraste com os 30% observados no grupo dos não respondedores. Esse achado se assemelha ao dos principais estudos cooperativos internacionais, que mostraram que a resposta ao tratamento inicial – avaliada ao final da sexta semana – é um fator prognóstico seguro na HCL multissistêmica e deve ser um critério utilizado para a mudança precoce do tratamento^{14,27,28}.

Assim como descrito na literatura, o grupo de pacientes com doença multissistêmica e disfunção orgânica ao diagnóstico apresentou prognóstico muito ruim^{5,14}. Os resultados dos principais estudos cooperativos – 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 tratamento²⁹. Esses dados reforçam 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 SLE para os portadores de doença multissistêmica (14,6%) foi menor, e a taxa de recidivas (75%), maior que as descritas na literatura. No entanto, a maioria dos dados da literatura refere-se a pacientes que receberam pelo menos 6 meses de tratamento, o que provavelmente explica as diferenças encontradas. 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 recidivas¹².

A taxa de seqüelas detectada na presente casuística é inferior à encontrada por Haupt et al., 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 de as seqüelas não terem sido pesquisadas sistematicamente no presente estudo. O tempo de acompanhamento não parece ter prejudicado significativamente a análise das seqüelas, pois a maioria se manifesta nos primeiros anos após o diagnóstico. A seqüela mais frequentemente observada foi o *diabetes insipidus*, em concordância com a maioria dos relatos^{28,30}.

Não foram observados casos de neoplasia secundária após 16 anos de acompanhamento. O desenvolvimento de neoplasias secundárias após o uso do etoposídeo é descrito em pequeno número de casos¹².

Apesar da heterogeneidade das manifestações clínicas, também observada no presente estudo, o diagnóstico da HCL não é difícil quando se pensa na sua possibilidade^{9,10}. Foram identificadas 10 crianças que apresentavam sintomas há pelo menos 4 meses. Está bem estabelecido que o prolongamento do tempo de atividade da doença está associado a aumento da morbidade²⁸. 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.

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. Deve-se ressaltar a necessidade de estudos cooperativos e prospectivos com o objetivo de se conhecer melhor a doença em nosso meio, com o intuito de aperfeiçoar o manejo clínico das crianças portadoras da doença.

Referências

1. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. [Histiocytosis syndromes in children](#). *Lancet*. 1987;2:41-2.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. [Contemporary classification of histiocytic disorders](#). The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:157-66.

3. Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PC. [Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:401-3.
4. Nezelof C, Basset F. [An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:398-400.
5. Arceci RJ, Longley BJ, Emanuel PD. [Atypical cellular disorders](#). *Hematology Am Soc Hemat Educ Program*. 2002;:297-314.
6. Arico M. [Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers?](#) *Eur J Cancer*. 2004;40:1467-73.
7. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. [The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:379-84.
8. Egeler RM, D'Angio GJ. [Langerhans cell histiocytosis](#). *J Pediatr*. 1995;127:1-11.
9. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME Jr. [Langerhans cell histiocytosis – clinical and epidemiological aspects](#). *Br J Cancer Suppl*. 1994;23:S11-6.
10. Arico M, Egeler RM. [Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:247-58.
11. 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.
12. Histiocyte Society. [Treatment protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis](#). 2nd ed. Viena: Histiocyte Society; 2002.
13. 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;12:359-67.
14. Gardner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. [A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis](#). *J Pediatr*. 2001;138:728-34.
15. Viana MB, Oliveira BM, Silva CM, Rios Leite VH. [Etoposide in the treatment of six children with Langerhans cell histiocytosis \(histiocytosis X\)](#). *Med Pediatr Oncol*. 1991;19:289-94.
16. 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.
17. [A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993](#). The French Langerhans' Cell Histiocytosis study group. *Arch Dis Child*. 1996;75:17-24.
18. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. [Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement](#). *Pediatr Radiol*. 2005;35:103-15.
19. 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;76:2471-84.
20. Meyer JS, De Camargo B. [The role of radiology in the diagnosis and follow-up of Langerhans cell histiocytosis](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:307-26.
21. Surico G, Mugge P, Mugge V, Conti V, Novielli C, Romano A, et al. [Ear involvement in childhood Langerhans' cell histiocytosis](#). *Head Neck*. 2000;22:42-7.
22. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, Prayer D. [Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:287-305.
23. Jubran RF, Marachelian A, Dorey F, Malogolowkin M. [Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:37-42.
24. Munn S, Chu AC. [Langerhans cell histiocytosis of the skin](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:269-86.
25. 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.
26. Gardner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. [Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis](#). DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23:72-80.
27. Minkov M, Grois N, Arico M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, et al. [Preliminary results of the LCH - II trial of the Histiocyte Society](#). *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:263.
28. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gardner H. [Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies](#). *Klin Padiatr*. 2000;212:139-44.
29. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gardner H, et al. [Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator](#). *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:581-5.
30. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. [Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society – Late effects study group](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:438-44.

Correspondência:
 Benigna Maria de Oliveira
 Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Pediatria
 Av. Alfredo Balena, 190
 CEP 30130-100 – Belo Horizonte, MG
 Tel.: (31) 3248.9442
 Fax: (31) 3248.9772
 E-mail: benigna@uol.com.br