

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE PE MARGINEA UNUI CAZ DE HISTIOCITOZĂ CU CELULE LANGERHANS

Therapeutic considerations on Langerhans cell histiocytosis patients

D.C. Gheorghe¹, A. Coman¹, A. Zamfir-Chiru-Anton²

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „G. Alexandrescu”, București

REZUMAT

Obiectiv. Demonstrarea dificultăților diagnostice și terapeutice legate de procesele tumorale ale osului temporal la copil. Ele presupun o evaluare atentă și un examen biopsic complet, deoarece o bună parte din această patologie are un prognostic favorabil sub o terapie oncologică corectă.

Material și metodă. Sunt prezentate două cazuri de histiocitoză cu celule Langerhans, evidențiind particularități clinice care pot duce la diagnostice întârziate și debut terapeutic tardiv.

Concluzii. Chirurgia poate juca un rol favorabil în grăbirea vindecării locale, în cazul histiocitozei Langerhans. Ea permite un diagnostic precoce și inițierea terapiei oncologice. Folosirea unor procedee conservatoare nu este contraindicată în această boală.

Cuvinte cheie: histiocitoză, tumoră de os temporal

ABSTRACT

Objective. To emphasize diagnostic and therapeutical difficulties of tumoral diseases of the temporal bone in children. They need early clinical and imagistic addressing and full histologic examination, some of these tumors benefiting a favorable prognosis with proper oncologic therapy.

Material and method. 2 patients with Langerhans cell histiocytosis are presented, stressing clinical key points that account for late diagnosis and treatment.

Conclusions. Surgery can be useful for local control of the disease. Use of conservative methods seems appropriate, in conjunction with oncologic therapy.

Keywords: histiocytosis, temporal bone tumors

Histiocitoza cu celule Langerhans este o boală cunoscută clinic de mai multă vreme, sub denumirea de histiocitoză X. Denumirea sa a suferit însă modificări odată cu evoluția imunohistochemiei și descrierea detaliată a celulelor sistemului imun. Astfel, din 1985, boala a devenit histiocitoza cu celule Langerhans, dat fiind proliferarea acestui tip celular în geneza simptomatologiei clinice. (1)

Afecțiunea cuprinde mai multe tipuri de manifestări anatomo-patologice: boala Hand-Schuller-Christian, boala Letterer-Siwe și granulomul eozinofilic. (2) Față de această clasificare istorică, unii

autori consideră că modul de evoluție și organele afectate decid tipurile de boală. Ei descriu astfel:

- granulomul eozinofilic unifocal;
- granulomul eozinofilic multifocal (afectare tisulară unică, cu locații multiple);
- histiocitoza diseminată (cu afectare multisistemică, acută) (3)

Incidența afecțiunii este de cca 5 cazuri la 1.000.000 (4). Există o ușoară preponderență masculină. Statisticile arată că formele de boală cu manifestări acute debutează de obicei la vârste mici (sub 3 ani), iar leziunile osoase apar precoce (sub

Autor corespondent:

D.C. Gheorghe, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, Bd. Constantin Brâncoveanu nr. 20, sector 4, București

E-mail: gheorghe.dancristian@gmail.com

5 ani la 50% dintre cazuri) (5). Osul temporal este afectat în 19-25% dintre cazuri (o treime bilateral) (6).

Manifestările clinice cuprind preponderent leziuni osoase (prin osteolize, cu fracturi, dureri, tumefacții) și cutanate. În afectările multisistemice sunt descrise (7): diabetul insipid, hipotiroidismul și organomegalii (splină, ficat, ganglioni).

Afectarea auriculară simulează prezența unei supurații otice, ceea ce duce la întârzierea stabilirii unui diagnostic. Hipoacuzia de transmisie poate fi întâlnită (8). Suspiciunea poate fi formulată în cazurile care simulează o otomastoidită acută, dar cu răspuns minim la tratamentul antibiotic și la manevrele chirurgicale uzuale. Evaluarea imagistică a întregului organism (ex: PET/CT) este utilă pentru evidențierea altor leziuni active (9).

Diagnosticul se bazează pe evaluarea histologică a leziunilor și analize imunohistochimice. Decelarea antigenelor CD1a și a proteinei S100 la nivelul celulelor Langerhans sunt caracteristice (2). Nu este clar însă dacă proliferarea celulară poate fi considerată reactivă sau o proliferare malignă.

Tratamentul bolii depinde de forma clinică. În cazurile cu localizare unică/multiplă, excizia chirurgicală este opțiunea cea mai bună (2). Mai pot fi utilizați corticosteroizii infiltrați local (10). Pentru formele sistemice chimioterapia reprezintă baza tratamentului (11,12). Radioterapia este necesară doar în situații de recidivă osoasă.

Prezentăm în continuare 2 cazuri de histiocitoză Langerhans și dificultățile care au apărut pe parcursul abordării diagnostice și terapeutice.

PREZENTĂRI DE CAZ

Cazul 1

Un copil de sex masculin, cu vârsta de 2 ani și 5 luni s-a prezentat la serviciul ORL pentru otoree și otalgie stângă cu debut de cca 3-4 săptămâni, tratate cu antibiotic parenteral. Nu a mai avut antecedente supurative auriculare.

La examinarea otoscopică s-a constatat prezența unei mase polipoase în conductul auditiv extern (CAE) și unor secreții purulente. Imagistica a demonstrat lipsa prin osteoliză a unei suprafețe mari a osului temporal, sugerând existența unui proces tumoral (Fig. 1 și 2). Analizele sanguine au decelat o ușoară anemie hipocromă, microcitară și trombocitoză. Proteina C reactivă și VSH-ul aveau valori mult ridicate peste normal.

Deși indicația chirurgicală a fost prima opțiune, momentul efectuării a fost întârziat din cauza

dificultăților de acceptare psihologică a diagnosticului din partea părinților copilului. Intervenția s-a practicat cu intenție diagnostică dar, după descoperirea intraoperatorie a posibilității unei exereze până în țesut sănătos, s-a decis excizia completă a formațiunii tumorale. Mai mult, s-a reușit ablația procesului tumoral cu respectarea urechii medii și a inserției timpanului pe cadrul său osos. Examenle histologice ale țesuturilor prelevate au demonstrat țesut fibro-conjunctiv cu infiltrat histiocitar, pozitiv la CD1a și S100. Au mai fost descrise histologic pseudoabcese de tip eozinofil și zone de necroză locală.



FIGURA 1



FIGURA 2

Reticența aparținătorilor în fața oportunității terapiei citostatice a continuat și postoperator. La aproximativ 2 săptămâni de la intervenția mastoidiană, pacientul a prezentat debutul unei tumefacții fronto-temporale stângi, cu diametru de cca 1 cm (Fig. 3 și 4).

A fost trimis în serviciul oncologic pediatric și a fost supus unui tratament citostatic. Examinarea ORL a fost efectuată periodic, constantându-se dispariția tumefacției frontotemporale și un aspect normal aerat al membranei timpanice la urechea operată. La 2 ani de la intervenție pacientul a rămas vindecat clinic, general, dar și local.



FIGURA 3



FIGURA 4

Cazul 2

Un pacient de sex masculin, în vârstă de 3 ani și 8 luni, diagnosticat cu histiocitoză Langerhans, formă multisistemică prin biopsia unei leziuni gingivale de pe arcada superioară la vârsta de 1 an 6 luni, s-a prezentat în serviciul ORL pentru otite acute recidivante/trenante debutate de cca 2 luni și tratate cu antibiotic conform protocoalelor uzuale. De reținut faptul că pacientul fusese tratat cu citostatice (corticosteroizi și vinblastină). Prezenta hepatomegalie și infiltrare difuză interstițială pulmonară.

Examenul ORL a arătat o membrană timpanică îngroșată, cenușie-albicioasă, aspect pe alocuri cărnos, cu repere greu vizibile și fără otoree. Nu s-au decelat anomalii sanguine. Imagistica efectuată pe parcursul internării a arătat existența unui proces

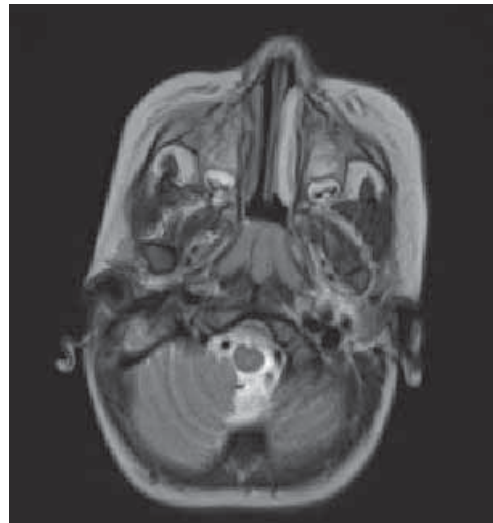


FIGURA 5

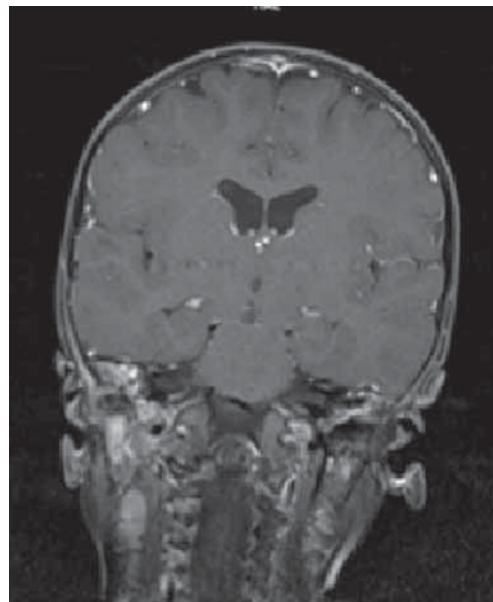


FIGURA 6

tumoral de 25/35/28 mm, ocupând complet spațiile celulare mastoidiene drepte, cu priză bună a substanței de contrast (Fig. 5-8).



FIGURA 7

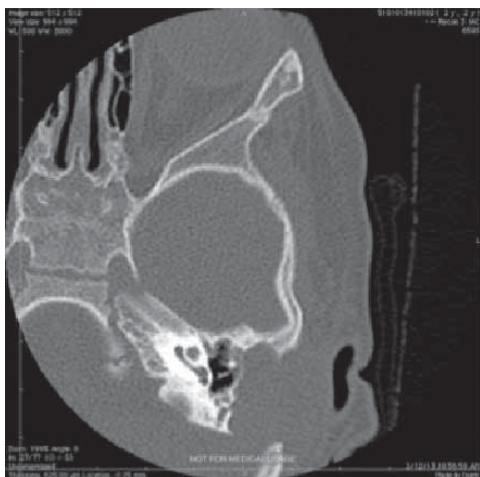


FIGURA 8

Sub AG s-a practicat exereza formațiunii tumorale, cu mențiunea observării intraoperator unor suprafețe mari ale durei mater expuse de procesul tumoral (mai ales către fosa cerebrală posterioară). În plus, sinusul sigmoid era cuprins în țesut tumoral ceea ce nu a permis excizia sa completă. Evoluția postoperatorie a fost însă favorabilă, cu vindecare locală aparent completă. Examenul histologic a relevat țesut fibroconjunctiv cu infiltrare histiocitară, pozitiv pentru CD1a și S100. Pacientul a continuat tratamentul citostatic în serviciul oncologic pediatric, fără recidivă locală la 1 an postoperator.

DISCUȚII

Leziunile osteolitice ale osului temporal nu sunt excepționale în practica ORL pediatrică. Există o tendință marcată de preluare a cazurilor de supurații otice de către medicii pediatri, chiar și în serviciul ambulator. Totuși, diagnosticul corect al unei tumori sau supurații severe a osului temporal necesită obligatoriu metode imagistice de evaluare. Examenul clinic nu este întotdeauna relevant pentru diagnosticarea urechii. Formațiunile polipoase (specifice supurațiilor cronice) pot avea și semnificația unor afecțiuni mai grave, ca histiocitoza Langerhans. Suspiciunea de proces tumoral se bazează pe evoluția clinică a afecțiunii (otoree fără tendință la

vindecare, în ciuda unui tratament corect condus), pe evidențierea unor leziuni osteolitice extensive (cu afectarea conturului osului temporal) și a unor eventuale semne locale de inflamație a cavităților mastoidiene (mase polipoase, localizare postero-superioară în CAE).

Histiocitoza cu celule Langerhans rămâne o boală rară. Până în 2008, doar 10 cazuri de afectare a osului temporal la copil fuseseră comunicate (13). Aspectul anatomo-imagistic poate sugera un aspect pseudotumoral (13). Prognosticul bolii depinde de forma anatomo-clinică. El este favorabil pentru formele unifocale (1) și caracterizat de recidive în cele multifocale. Vârsta mică la debutul bolii, dar și afectarea multisistemică reprezintă factori de prognostic negativ (14). La fel se constituie leziunile cutanate și adenopatiile (13). Marea majoritate a recăderilor survin în primii 4 ani de la diagnosticare. Tratamentul bolii este eminent oncologic dar, prin riscul unor complicații otomastoidiene de natură infecțioasă, poate merita o abordare chirurgicală. Excizia leziunilor nu este necesar a fi întotdeauna completă (15), după cum și statisticile atestă imposibilitatea predicției recidivei pe baza acestui lucru. Tratamentul oncologic este opțiunea principală în cazul depistării histiocitozei cu celule Langerhans.

CONCLUZII

Histiocitoza cu celule Langerhans poate mima un proces tumoral, dar și o supurație cronică a urechii medii. În ambele situații, tratamentul chirurgical previne extensia locală și complicațiile infecțioase de origine mastoidiană. Diagnosticul se bazează doar pe examenul anatomopatologic, cu evaluare imunohistochimică. Atunci când este posibil, chirurgia mastoidiană poate prezerva structurile normale la maximum, deoarece controlul definitiv al bolii se obține prin terapie citostatică. Examenul histologic extemporaneu poate ajuta la decizia chirurgicală. Nu este obligatorie exereza completă, de la început.

BIBLIOGRAFIE

1. **Boston M., Derkay C.S.** Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone and skull base. *Am J Otolaryngol*, 2002. 23(4): p. 246-8.
2. **Bayazit Y., et al.** Eosinophilic granuloma of the temporal bone. *Auris Nasus Larynx*, 2001. 28(1): p. 99-102.
3. **Ghanem I., et al.** Langerhans cell histiocytosis of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop*, 2003. 23(1): p. 124-30.
4. **Martini A., et al.** Langerhans' cell histiocytosis: report of a case with temporal localization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2000. 55(1): p. 51-6.
5. **de Brito Macedo Ferreira L.M., et al.** Histiocytosis X of the temporal bone. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2006. 72(4): p. 575.
6. **Azouz E.M., et al.** Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*, 2005. 35(2): p. 103-15.
7. **Campos M.K., et al.** Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatr (Rio J)*, 2007. 83(1): p. 79-86.

8. **Pollono D., et al.** Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 48(7): p. 696-9.
9. **Sager S., et al.** Tc 99m bone scan and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of disseminated langerhans cell histiocytosis. *Indian J Nucl Med*, 2010. 25(4): p. 164-7.
10. **Cohen M., et al.** Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases. *Radiology*, 1980. 136(2): p. 289-93.
11. **Lallemant B., et al.** (Management of head and neck Langerhan's cell histiocytosis in children). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2003. 120(1): p. 30-9.
12. **Chu T.** Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol*, 2001. 42(4): p. 237-42.
13. **Saliba, I., et al.** Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008. 72(6): p. 775-86.
14. **Quraishi M.S., et al.** Langerhans' cell histiocytosis: head and neck manifestations in children. *Head Neck*, 1995. 17(3): p. 226-31.
15. **Key S.J., et al.** Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention. Report of three cases and a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*, 2004. 32(3): p. 170-5.