



HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS EM ASSOCIAÇÃO COM CARCINOMA ESPINOCELULAR: RELATO DE CASO

Langerhan cell histiocytosis in association with spinocellular carcinoma: case report

Thiago Alcântara Gabriel¹, Evaldo Pasquini Landi²

^{1,2}Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF) - Bragança Paulista, SP.

Resumo

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma das várias doenças histiocíticas definidas pela proliferação e acúmulo anormais de células progenitoras mieloides. A literatura é escassa no tocante à descrição de casos de indivíduos adultos com HCL, especialmente associados ao carcinoma espinocelular. Objetivo: Relatar um caso raro de HCL associada ao carcinoma espinocelular em paciente adulto atendido em nosso Serviço. Método: Trata-se do relato de um único caso atendido no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista – SP. Conclusões: É de suma importância que casos de linfonodomegalias sejam avaliados sob pontos de vista anatomopatológicos e imunohistoquímicos, destacando a biópsia de medula óssea como um possível método diagnóstico em casos de difícil acesso as lesões, além de tomográficos. Os sintomas podem ser decorrentes de um linfoepitelioma, que por ser raro, não possui um tratamento quimioterápico específico. Tal fato é um grande desafio para o tratamento de carcinomas deste tipo e pode levar a desfechos negativos. Também é importante garantir que o paciente entenda a complexidade de sua patologia e a necessidade de voltar periodicamente ao médico para que o linfoepitelioma seja monitorado, caso contrário, o mesmo pode voltar e causar metástases em diversas áreas do corpo, o que torna o tratamento ainda mais complexo. Como possíveis tratamentos quimioterápicos para o linfoepitelioma, indicamos a associação cisplatina + 5-fluorouracil com radioterapia concomitante e a associação carboplatina + pemetrexede, porém, mais estudos devem ser realizados para garantir a efetividade, dose e segurança destas associações contra a neoplasia maligna em questão. Devido ao desfecho final negativo deste caso (óbito), o quimioterápico citarabina deve ser utilizado com cautela e mais estudos são necessários para a garantir sua segurança de uso, principalmente quanto a sua possível associação com síndromes de lise tumoral e disfunção renal grave.

Palavras-chave: Clínica Médica; Histiocitose; Células de Langerhans; Carcinoma Espinocelular.

Abstract

Introduction: Langerhans cell histiocytosis (HCL) is one of several histiocytic diseases defined by the abnormal proliferation and accumulation of myeloid progenitor cells. The literature is scarce regarding the description of cases of adult individuals with LCH, especially associated with squamous cell carcinoma. Aim: To report a rare case of LCH associated with squamous cell carcinoma in an adult patient treated at our Service. Method: This is the report of a single case attended at the Medical Clinic Service of Hospital Universitário São Francisco in Providência de Deus - HUSF, located in the city of Bragança Paulista – SP, Brazil. Conclusions: It is extremely important that cases of lymph node enlargement are evaluated under anatomopathological and immunohistochemical points of



view, highlighting a bone marrow biopsy as a possible diagnostic method in cases of difficult access such as stitches, in addition to tomography. Symptoms may be due to a lymphoepithelioma, which, because it is rare, does not have a specific chemotherapy treatment. This fact is a great challenge for the treatment of carcinomas of this type and can lead to negative outcomes. It is also important to ensure that the patient understands the complexity of his pathology and the need to periodically return to his medical specialist so that the lymphoepithelioma is monitored, otherwise it can return and cause metastases in several areas of the body, which makes the even more complex treatment. As possible chemotherapy treatments for lymphoepithelioma, we recommend the combination of cisplatin + 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy and the association of carboplatin + pemetrexed, however, further studies should be performed to ensure the effectiveness, dose and safety of these associations against the malignant neoplasm in question. Due to the negative final outcome of this case (death), the chemotherapy drug cytarabine should be used with caution and further studies are necessary to ensure its safe use, especially as to its possible association with tumor lysis syndromes and severe renal dysfunction.

Keywords: Medical Clinic; Histiocytosis; Langerhans cells; Spinocellular Carcinome.

Introdução

Histiocitose é um termo genérico para designar o aumento da contagem de histiócitos (macrófagos) nos tecidos corporais. De acordo com a *Histiocytosis Association of America*, 1 em cada 200.000 crianças, somente nos Estados Unidos, nascem com histiocitose a cada ano. A maioria dos indivíduos afetados é constituída por crianças menores de 10 anos, embora a doença possa ainda afetar os adultos. A doença geralmente ocorre do períodos que vai desde o nascimento até os 15 anos de idade (UCSF CHILDRENS HOSPITAL, 2007).

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma das várias doenças histiocíticas definidas pela proliferação e acúmulo anormais de células progenitoras mieloides. Envolve especificamente a proliferação de células de Langerhans, células apresentadoras de antígeno que revestem a epiderme e a mucosa, que migram para o tecido linfático e iniciam a ativação de células T quando confrontadas com o antígeno exógeno (EL-ARAB et al., 2020).

Estima-se que a incidência de HCL varie de 2,6 a 8,9 casos por milhão de crianças menores de 15 anos por ano, com idade mediana no diagnóstico de 3 anos, e predileção por indivíduos hispânicos, sendo a incidência bem menor em negros. Já a incidência exata de HCL em adultos é muito menos definida e os únicos dados disponíveis são por doença disseminada, com 0,07 casos por milhão por ano (RODRIGUEZ-GALINDO; ALLEN, 2020).

A associação entre HCL e outras neoplasias é conhecida, com frequências variando de 2,6% em crianças a 32% em adultos. Por exemplo, o carcinoma pulmonar foi relatado de forma consistente principalmente em adultos, enquanto o carcinoma da tireoide foi observado como ocorrendo em conjunto com a infiltração da tireoide por HCL em adultos e crianças. Ainda, linfomas Hodgkin e não-Hodgkin foram descritos em associação com HCL, frequentemente ocorrendo simultaneamente nos mesmos nódulos. Por fim, a malignidade hematológica mais comumente relatada é a leucemia mieloide aguda, muitas vezes ocorrendo anos após a HCL, enquanto a associação com leucemia linfoblástica aguda comumente ocorre durante o tratamento (RODRIGUEZ-GALINDO; ALLEN, 2020).

O carcinoma de células escamosas cutâneo, ou carcinoma espinocelular, é o segundo câncer de pele não melanoma / carcinoma de queratinócitos mais comum, sendo responsável por



aproximadamente 20% dos cânceres de pele. O elevado aumento da incidência nas últimas décadas está associado ao crescimento da população idosa, assim como às melhorias no diagnóstico do câncer de pele (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018).

A literatura é escassa no tocante à descrição de casos de indivíduos adultos com HCL, especialmente associados ao carcinoma espinocelular. Perante o exposto, a proposta do presente trabalho é descrever um caso atendido em nosso Serviço, buscando fornecer informações que poderão ser utilizadas, no futuro, para diagnóstico e tomada da melhor decisão clínica frente a novos casos de pacientes adultos acometidos pela condição clínica aqui citada.

Objetivo

Relatar um caso raro de HCL associada ao carcinoma espinocelular em paciente adulto atendido em nosso Serviço.

Método

Trata-se do relato de um único caso atendido no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista – SP. Os dados para confecção deste trabalho foram coletados do prontuário do paciente, já arquivado no Serviço. Como se trata do caso de um paciente já falecido, e pelo fato dos telefones de seus familiares estarem indisponíveis, somando a isso a informação de que o endereço correto desses familiares não estava disponível, pediu-se a dispensa da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os riscos envolvidos nesta pesquisa estavam associados à divulgação de dados pessoais do paciente, o que poderia trazer algum constrangimento a seus familiares. No entanto, o pesquisador garantiu o sigilo de informações que poderiam identificá-lo, por meio da assinatura de um termo de confidencialidade.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUSF, e aprovado segundo parecer consubstanciado número 4.526.885 de 05 de fevereiro de 2021, por atender a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde quanto aos aspectos éticos e legais das pesquisas envolvendo seres humanos.

Relato do Caso

Tratou-se de homem de 45 anos, casado e brasileiro, que compareceu em nosso ambulatório de otorrinolaringologia apresentando linfonodomegalias cervicais anteriores (zona II) a cerca de 5 meses. Os linfonodos alterados eram sólidos, sendo que um deles estava aderido à parótida esquerda e ao músculo esternocleidomastoideo esquerdo. O paciente trazia consigo o resultado de um exame de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) que se mostrou inconclusivo. Tanto o paciente, quanto seu exame de PAAF foram avaliados pelo Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço de nossa unidade e, devido à suspeita de malignidade, optou-se por uma biópsia excisional e esvaziamento cervical bilateral radical dos linfonodos.

Uma análise anatomopatológica do linfonodo supracitado foi realizada e os resultados indicaram que sua massa era de 60g com presença de proliferação histiocitoide e margens comprometidas. Posteriormente, um estudo imunohistoquímico de lâminas produzidas a partir da amostra evidenciou a existência de um carcinoma espinocelular associado a focos de histiocitose de células de Langerhans.



Tomografias realizadas para identificar o estadiamento do carcinoma mostraram que o paciente tinha cistos hepáticos nos segmentos VI e VII e um nódulo sólido pulmonar no lobo superior esquerdo de 0,7 cm. Com isto, o sujeito foi encaminhado para 33 sessões de tratamento quimioterápico para neoplasia maligna espinocelular (cisplatina + 5-fluorouracil) com sítio primário oculto e para radioterapia cervical concomitante. Durante esta terapia foi realizada uma revisão anatomopatológica e imunohistoquímica das lâminas geradas, que demonstraram a existência de um carcinoma indiferenciado (linfoepitelioma) associado a histiocitose de células de Langerhans.

O caso evoluiu sem evidências da doença em tomografias de reestadiamento, com melhora do estado geral e dos sintomas. O paciente manteve acompanhamento de rotina em nosso serviço, porém perdeu sua periodicidade, retornando dois anos depois com queixas de disfagia, emagrecimento constante e disfonia, com necessidade de uso de sonda nasoesférica para melhora de seu resultado na escala de performance de Karnofsky (KPS). Por meio da técnica de videoendoscopia da deglutição, constatamos paralisia da prega vocal direita e disfagia faríngea grave. Após novo estadiamento do carcinoma por imagem observamos lesões sólido-císticas no lobo hepático esquerdo, na base da língua à direita, no espaço pré-vertebral em contato com C2 e C1 e lesões ósseas em costelas e coluna vertebral.

Numa discussão clínica, aventamos realizar uma biópsia das lesões para esclarecer se a neoplasia maligna que estávamos observando neste segundo instante era um reaparecimento do linfoepitelioma, da histiocitose de Langerhans ou, ainda, uma terceira neoplasia. Entretanto, os focos cervicais e da base de língua eram de difícil acesso, o que nos impossibilitou de coletar os fragmentos. Já as lesões ósseas foram presumidas como sendo de baixo rendimento histopatológico. A biópsia da medula óssea do paciente, cogitada devido às alterações de hemograma, forneceu o achado de medula óssea hiperplásica infiltrada por células histiocitoides.

Iniciamos tratamento quimioterápico com citarabina, que se complicou com uma síndrome de lise tumoral. O paciente faleceu dias depois por conta de uma disfunção renal grave.

Discussão

O carcinoma do tipo linfoepitelioma é uma neoplasia maligna com características morfológicas semelhantes às do carcinoma nasofaríngeo indiferenciado que ocorre fora da nasofaringe (IEZZONI; GAFFEY; WEISS, 1995). Foi relatado que o linfoepitelioma se desenvolve mais comumente em órgãos como as glândulas salivares, colo uterino, timo, pulmão, pele, estômago e mama. Além disso, não há quimioterapia padrão para linfoepitelioma devido à raridade da doença (YASUDA et al., 2015).

Neste trabalho relatamos o caso de um homem, casado, com 45 anos, que apresentou inicialmente linfonomegalia e que trazia consigo um laudo inconclusivo de PAAF. Com suspeita de carcinoma, o paciente passou por uma biópsia excisional e esvaziamento cervical bilateral radical dos linfonodos. Achados anatomopatológicos, imunohistoquímicos e tomográficos indicaram primariamente que o paciente possuía carcinoma espinocelular associado a focos de histiocitose de células de Langerhans, porém, uma revisão destes resultados concluiu que o sujeito possuía na verdade linfoepitelioma associado a histiocitose de células de Langerhans. Seu tratamento foi feito com 33 sessões de tratamento quimioterápico (cisplatina + 5-fluorouracil) para carcinoma espinocelular e radioterapia cervical concomitante. O paciente apresentou melhoras mesmo sob tratamento para câncer espinocelular, porém, perdeu periodicidade nas consultas posteriores. O sujeito reapareceu em nosso centro clínico 2 anos depois com queixas de disfagia, emagrecimento e



disfonia. Uma nova análise por imagem demonstrou que o paciente possuía lesões sólido-císticas no lobo hepático esquerdo, na base da língua à direita, no espaço pré-vertebral em contato com C2 e C1 e lesões ósseas em costelas e coluna vertebral, porém, os focos cervicais e da base da língua eram de difícil acesso, o que nos impossibilitou de coletar os fragmentos. A biópsia da medula óssea do paciente, cogitada devido às alterações de hemograma, forneceu o achado de medula óssea hiperplásica infiltrada por células histiocitoides. Posteriormente iniciamos tratamento quimioterápico com citarabina, que se complicou com uma síndrome de lise tumoral. O paciente faleceu dias depois por conta de uma disfunção renal grave.

Yasuda et al. (2015), relataram o caso de um homem japonês de 80 anos com múltiplas metástases em linfonodos de um linfóepitelioma proveniente de local primário desconhecido. O paciente deu entrada no hospital com rouquidão e linfadenopatia supraclavicular esquerda. Uma tomografia computadorizada de corpo inteiro com contraste revelou linfadenopatia mediastinal, supraclavicular esquerda e axilar esquerda. Foi realizada biópsia do linfonodo supraclavicular esquerdo e, conseqüentemente, o espécime foi diagnosticado com linfóepitelioma. O paciente iniciou quimioterapia com carboplatina e pemetrexede. Seus gânglios linfáticos responderam bem a quatro ciclos de quimioterapia sem nenhum efeito adverso intolerável.

Conclusão

É de suma importância que casos de linfonomegalias sejam avaliados sob pontos de vista anatomopatológicos e imunohistoquímicos, destacando a biópsia de medula óssea como um possível método diagnóstico em casos de difícil acesso as lesões, além de tomográficos. Os sintomas podem ser decorrentes de um linfóepitelioma, que por ser raro, não possui um tratamento quimioterápico específico. Tal fato é um grande desafio para o tratamento de carcinomas deste tipo e pode levar a desfechos negativos.

Também é importante garantir que o paciente entenda a complexidade de sua patologia e a necessidade de voltar periodicamente ao seu especialista médico para que o linfóepitelioma seja monitorado, caso contrário, o mesmo pode voltar e causar metástases em diversas áreas do corpo, o que torna o tratamento ainda mais complexo.

Como possíveis tratamentos quimioterápicos para o linfóepitelioma, indicamos a associação cisplatina + 5-fluorouracil com radioterapia concomitante e a associação carboplatina + pemetrexede, porém, mais estudos devem ser realizados para garantir a efetividade, dose e segurança destas associações contra a neoplasia maligna em questão. Devido ao desfecho final negativo deste caso (óbito), o quimioterápico citarabina deve ser utilizado com cautela e mais estudos são necessários para a garantir sua segurança de uso, principalmente quanto a sua possível associação com síndromes de lise tumoral e disfunção renal grave.

Referências

- EL-ARAB, K. K. et al. Langerhans Cell Histiocytosis in an Adult: A Discussion of Epidemiology and Treatment Options. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 31, n. 1, p. e70, 2020.
- IEZZONI, J. C.; GAFFEY, M. J.; WEISS, L. M. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 103, n. 3, p. 308–315, mar. 1995.



QUE, S. K. T.; ZWALD, F. O.; SCHMULTS, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 78, n. 2, p. 237–247, 1 fev. 2018.

RODRIGUEZ-GALINDO, C.; ALLEN, C. E. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, v. 135, n. 16, p. 1319–1331, 16 abr. 2020.

UCSF CHILDRENS HOSPITAL. Histiocytosis - Signs and Symptoms. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20070928015409/http://www.ucsfhealth.org/childrens/medical_services/cancer/histio/conditions/histio/signs.html>. Acesso em: 8 jan. 2021.

YASUDA, Y. et al. Successful treatment with carboplatin and pemetrexed for multiple lymph node metastases of lymphoepithelioma-like carcinoma from an unknown primary site. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, v. 54, n. 20, p. 2651–2654, 2015.