

# CIRROSE BILIAR SECUNDÁRIA EM DOENTE COM HISTIOCITOSE X

ZITA ROMÃO, J. PONTES, P. ANDRADE, M. C. LEITÃO, A. DONATO, DINIZ FREITAS  
Serviço de Gastrenterologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO/SUMMARY

A Histiocitose X ou Histiocitose das Células de Langerhans, representa um complexo espectro de alterações clínicas resultantes da infiltração por histiócitos anómalos de vários tecidos incluindo a pele, ossos, pulmões, gânglios linfáticos e fígado. A doença hepática é rara e o mecanismo da lesão desconhecido.

A colestase resulta de fenómenos de colangite esclerosante que afecta os ductos intra-hepáticos ou da proliferação das células histiocitárias nas áreas peri-portais. Alguns doentes desenvolvem cirrose biliar.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 62 anos de idade, internada por colestase crónica, diabetes e coledocolitíase. Apresentava lesões metastáticas da hipófise e ósseas, cujas biópsias revelaram infiltração por células histiocitárias.

A Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica revelou dilatação das vias biliares intra-hepáticas e lesão constritiva do hepático esquerdo.

O estudo histológico da biópsia hepática mostrou colestase crónica em evolução cirrótica, sem infiltração por granulomas histiocíticos, observados na biópsia medular e em citologia de nódulo tiroideu.

Palavras-chave: *Cirrose, Colestase, Histiocitose X*

## SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS IN PATIENTS WITH HISTIOCYTOSIS X

Histiocitose X or Histiocytosis of the Langerhans cells represents a complex spectrum of clinical alterations, resulting from infiltration by anomalous histiocytes of various organs, including the skin, bones, lungs, lymphatic ganglia and liver.

Liver disease is rare and the mechanism by which lesions appear is unknown. Cholestasis results from phenomena of sclerosant colangitis, which affects the intrahepatic ducts, or from proliferation of histiocytic cells in the periportal areas. Some patients develop biliary cirrhosis.

The authors present the clinical case of a 62 - year - old female patient, hospitalized for chronic cholestasis, diabetes and gallstone in the main bile duct. She had metastatic lesions of the hypophysis and bones, the biopsies of which revealed infiltration by histiocytic cells.

Endoscopic Retrograde Colangiopancreatography (E.R.C.P.) revealed dilatation of intrahepatic bile ducts and stenosis of left hepatic duct.

A histological study of the hepatic biopsy showed chronic cholestasis and areas of fibrosis, without infiltration by histiocytic granulomas, which were observed in the medular biopsy and in the thyroid nodule cytology.

Key words: *Cirrhosis, Cholestasis, Histiocytosis X*

## INTRODUÇÃO

A Histiocitose X ou Histiocitose de Células de Langerhans (H.C.L.) é uma doença rara (menos de um caso por cada milhão de crianças nascidas por ano)<sup>1</sup>.

O diagnóstico é histológico evidenciando a presença de células de Langerhans no seio de granulomas por técnicas imuno-histoquímicas<sup>2</sup>.

A doença pode manifestar-se de forma localizada (granuloma eosinofílico) afectando preferencialmente os ossos, de forma multifocal ou histiocitose sistémica, ou até à forma maligna de linfocitose eritrofagocítica familiar.

A patogénese da doença é desconhecida, embora se observe um defeito primário nas células de Langerhans<sup>3</sup>. A hepatomegália é frequente, mas uma lesão hepática específica é rara conduzindo à exclusão da associação da colestase a fenómenos de colangite esclerosante cujo prognóstico é grave pela evolução secundária para cirrose biliar<sup>4,5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 62 anos de idade, caucasiana, internada no Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por icterícia obstrutiva.

Há cerca de sete meses iniciara icterícia, prurido, febre, dores abdominais difusas, associadas a desnutrição e agravamento progressivo do estado geral.

A ecografia abdominal realizada, mostrou litiase vesicular e coledocolitíase, tendo sido efectuada colangiografia (C.P.R.E.) com extracção de cálculos da via biliar principal após realização prévia de esfínterectomia.

Antecedentes de diabetes Mellitus e Insípida, distrofia óssea benigna e antecedentes cirúrgicos com exérese de tumor ósseo benigno do ílaco esquerdo. Sem antecedentes familiares relevantes.

Agravamento do estado clínico e laboratorial (icterícia e colestase) levou à realização de nova ecografia abdominal que revelou para além da litiase vesicular, já conhecida, aerobilia, ectasia do colédoco e adenopatia do tronco celíaco. Fígado e baço não apresentavam alterações da morfologia e textura.

Repetiu colangiografia que evidenciou moderada dilatação das vias biliares intra-hepáticas e lesão estenosante do hepático esquerdo (Figura 1).

Ao exame físico constatou-se a presença de tumoração de consistência mole na região parieto-temporal esquerda, a tireoide apresentava-se aumentada de volume com pequena formação nodular do lobo direito. Ao nível do 7º arco costal direito palpava-se tumoração de consistência dura e indolor e na região axilar direita verificou-se a presença de pequena adenopatia sem características inflamatórias.



Fig. 1 - C.P.R.E. - Revelando moderada dilatação das vias biliares intra-hepáticas; lesão estenosante do hepático esquerdo.

Analicamente, para além da colestase marcada, apresentava anemia hipocrômica microcítica e elevação sérica do Antígeno Carcino-embriónico (C.E.A.).

O Rx do tórax evidenciou imagem de densidade cálcica, contornos regulares ao nível do 7º arco costal direito (Figura 2). O Rx do crânio revelou a presença de imagem osteolítica do parietal esquerdo (Figura 3). Estas lesões associadas a outras, localizadas à coluna vertebral, bacia e fémur esquerdo foram confirmadas e interpretadas como lesões tumorais secundárias em cintigrafia óssea realizada posteriormente. É efectuada um estudo com Ressonância Magnética cráneo-encefálica onde se observou sela turca

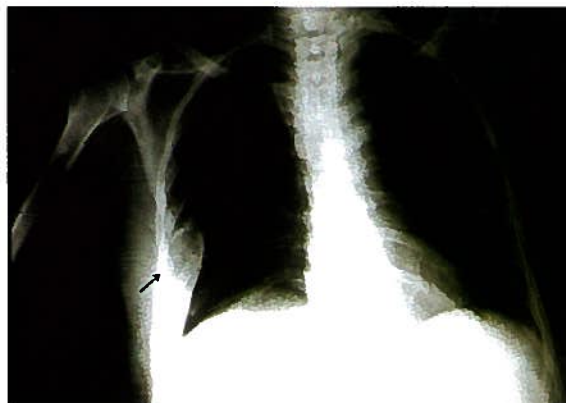


Fig. 2 - Rx Tórax - Mostrando imagem de densidade cálcica, regular, do 7º arco costal direito.

parcialmente vazia e imagem lítica volumosa do parietal esquerdo. A Tomografia tóraco-abdominal revelou aspectos de reacção esclerótica óssea em costela localizada à direita, discretas ectasias das vias biliares intra-hepáticas e hipodensidades ao nível do hilo hepático. (Figura 4).



Fig. 3 - Rx crâneo - Evidenciando imagem osteolítica do parietal esquerdo.

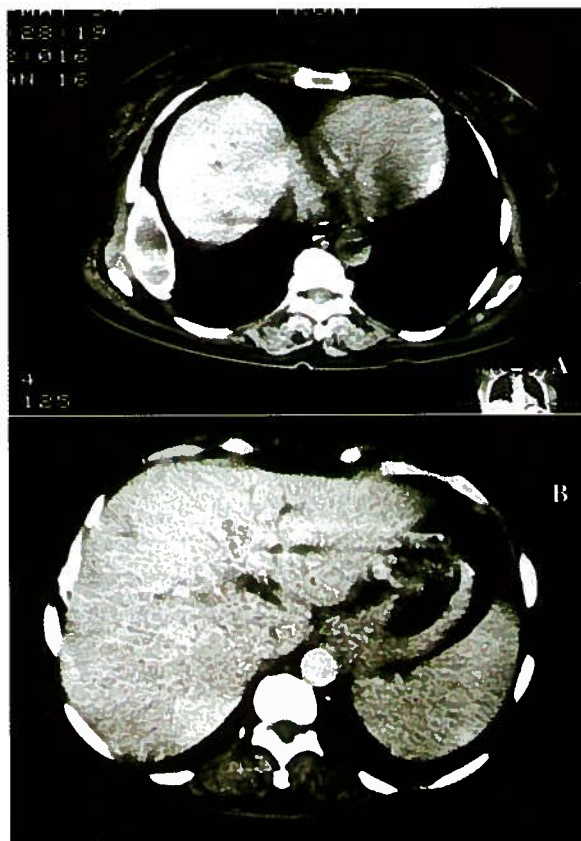


Fig. 4 - T.A.C. Tóraco - Abdominal:  
a) Aspecto de reacção esclerótica óssea em costela direita.  
b) Discretas ectasias das vias biliares intra-hepáticas, hipodensidade ao nível do hilo hepático.

A biópsia óssea (parietal esquerdo) mostrou presença de granuloma eosinofílico. A biópsia do gânglio axilar direito revelou presença de tecido linfático em involução com histiocitose sinusal (Figura 5). Na biópsia medular óssea não se observaram células malignas histiocitárias.

A biópsia percutânea do fígado mostrou infiltrado inflamatório mononuclear de intensidade moderada, com presença de PMN neutrófilos e eosinófilos, fibrose portal, proliferação canalicular e necrose lobular focal. Sem granulomas histiocitários (Figura 6).

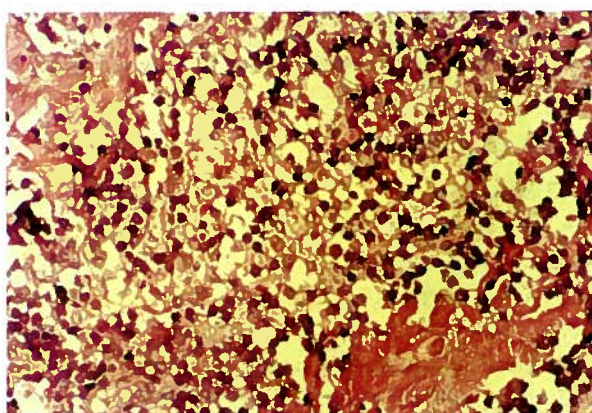


Fig. 5 - Biópsia Gânglio-Axilar - Imunoreactividade da população de células histiocitárias para a lisozima.

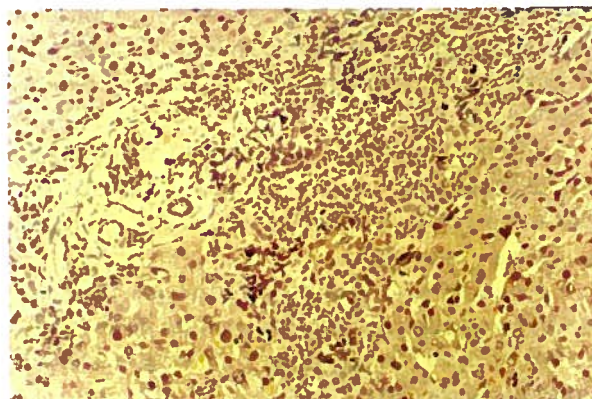


Fig. 6 - Biópsia Hepática - Espaço porta com infiltrado inflamatório mononuclear de intensidade moderada. Presença de P.M.N. neutrófilos e eosinófilos. Fibrose portal e proliferação canalicular.

Posteriormente, efectuou punção aspirativa da lesão nodular tiroideia. O estudo citológico revelou abundantes células coloides e algumas células histiocitárias (Figura 7).

Durante o internamento efectuou terapêutica de suporte associada à administração de ácido ursodesoxicólico. Verificou-se melhoria clínica e da colestase após remoção de cálculos da via biliar principal.

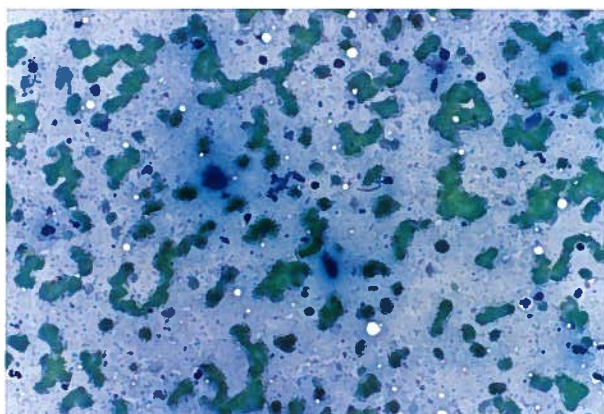


Fig. 7 - Tireoide (Punção Aspirativa) - Abundante coloide, numerosos glóbulos vermelhos, raras células tireóideas sem atipia e algumas células histiocitárias.

## DISCUSSÃO

A Histiocitose de Células de Langerhans é um raro distúrbio da imuno-modulação caracterizado pela proliferação e agregação das células de Langerhans no sistema reticulo-endotelial. Clinicamente apresenta-se nas formas localizada, multifocal ou disseminada<sup>6</sup>.

Doentes com forma localizada ou multifocal da doença apresentam envolvimento da pele, crâneo, ossos longos, mas não apresentam disfunção de órgão. A exérese cirúrgica de massas localizadas pode ser diagnóstica e curativa. Porém, doentes com doença disseminada e evidência de disfunção de órgão manifestada por pneumonia, icterícia, e/ou citopenia hematológica acabaram por falecer<sup>4</sup>.

Nos doentes com H.C.L. disseminada a hepatomegália observa-se em 60% dos casos<sup>4</sup> e não é causa de pior prognóstico pois este relaciona-se com as alterações histológicas observadas na biópsia<sup>7</sup>.

A disfunção hepática caracteriza-se por colestase, icterícia, prurido e/ou hipertensão portal, que se desenvolve em meses ou anos<sup>4</sup>. Uma colestase crónica que evolui para cirrose biliar secundária.

No Colangiograma a presença de ectasias e estenoses dos ductos biliares intra-hepáticos traduz colangite esclerosante associada, agravando assim o prognóstico da Histiocitose<sup>8</sup>.

Os factores histopatológicos da doença hepática na H.C.L. variam desde: a infiltração celular não específica limitada às áreas portais, que pode regredir não impedindo no entanto a progressão para cirrose mesmo na ausência de obstrução ductal<sup>7</sup>; a infiltração de vários tecidos pelas células de Langerhans cuja presença no fígado é rara, mas não impede a progressão da lesão hepática associada; a

infiltração dos grandes ductos biliares com progressiva lesão produzindo no colangiograma alterações de colangite esclerosante<sup>7</sup>; a inflamação xantomatosa dos grandes ductos biliares intra-hepáticos que produz fibrose portal e proliferação ductal, geralmente não detectada na biópsia hepática, mas associada a doentes com H.C.L. e disfunção hepática<sup>7</sup>.

A etiologia e a patogénese da H.C.L. bem como o mecanismo de lesão hepática são desconhecidos<sup>6,7</sup>.

A escolha do tratamento para doentes com H.C.L. depende da presença ou ausência de disfunção de órgão. A remissão espontânea é alta em doentes com doença localizada<sup>9</sup>. Quimioterapia agressiva, com prednisolona e agentes citostáticos (vimblastina, methotrexato, 6 - mercaptopurina), é reservada para doentes com doença disseminada e disfunção de órgão<sup>7,9</sup>. Raramente doentes com doença hepática respondem à quimioterapia<sup>10</sup>. Nos casos com cirrose biliar secundária e hipertensão portal os Shunt portosistémicos estão indicados. A imunossupressão com agentes como a cyclosporina e FK - 506 poderá ter lugar em futuro próximo, no momento ainda em experiência clínica<sup>11</sup>.

O transplante hepático é o tratamento de opção quando a colangite esclerosante e a cirrose biliar se desenvolveram<sup>12</sup>.

Nas formas em que a cirrose biliar está associada ao processo inflamatório conduz a rápida destruição por fibrose obstrutiva.

A Colangiografia é um exame necessário para avaliação da extensão da doença hepática, que não pode ser avaliada através da biópsia hepática percutânea.

O caso clínico apresentado trata de uma doente com Histiocitose de Células de Langerhans na forma multifocal com doença hepática associada complicada com colangite esclerosante e cirrose biliar secundárias (apesar da ausência de infiltração histiocitária na biópsia hepática).

Como formas de terapêutica questionamos a quimioterapia atendendo à idade da doente e ao facto da doença assumir forma multifocal, e a resposta nestes casos ser reduzida. Deixou-se em aberto a hipótese de um eventual transplante hepático mas, no entanto, a doente faleceu.

## BIBLIOGRAFIA

- GENTET J C, JOUVE J L, COZE C, BOLLINI G, RAY-BAUD C: - Histiocytose à cellules de Langerhans (Histiocytose X). Med Infant 1991; 98: 367-372
- D'ANGIO G L, FAVARA B, LADISCH S, NESBIT M, PRITCHARD J: (Writing Group of the Histiocyte Society). - Histiocytosis Syndromes in children. Lancet 1987; 1: 208-209
- LIPTON, J. M. - The pathogenesis, diagnosis, and treatment of histiocytoses syndromes. Pediatr Dermatol 1983; 1: 112-20

4. LEBLANC A, HADCHOUEL M, JEHANP, ODIEVRE M, ALAGIELE D: Obstrutive jaundice in children with histiocytosis X. *Gastroenterology* 1981; 80:135-139
5. ROGE J, TESTAS P, DURAND B, AMAT D, CAMILLERI J P, ROCHE A, WYBIER M, SILVEREANO ROGE F: L'histiocytose X: une nouvelle etiologie de la cholangite sclerosante. *Gastroenterol. Clin. Biol* 1981; 5: 620-627
6. FAVARA BE: Langerhan's cell histiocytosis pathobiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 1991; 18: 3-7
7. HEYN RM, HOMOUBI A, NEWTON WAJ: Pretreatment liver biopsy in 20 children with histiocytosis X: a clinicopathologic correlation. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 110-8
8. THOMPSON HH, PITT HA, LEWIN KJ, LONGMIRE WPJ: Sclerosing cholangitis and Histiocytosis X. *Gu* 1984; 25: 526-30
9. RIVERA-LUNA R, MARTINEZ-GUERRA G, ALTAMIRANO-ALVAREZ E, et al: Langerhan's cells histiocytosis: clinical experience with 24 patients. *Pediatr Dermatol* 1988;5:145-50
10. JWAI M, KASHIWADANI M, OKUNO T, TAKINO T, KOSHIKAWA T: Cholestatic liver disease in a 20 year old woman with histiocytosis X. *Am J Gastroenterol* 1988;83:164-8
11. CORBEEL L, EGGERMONT E, DESYTMER J: et al: Spontaneous healing of Langerhan's cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Eur J Pediatr*, 1988;148:32-3
12. CONCEPCION W, ESQUIVEL CO, TERRY A et al: Liver transplant in Langerhan's cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Semin Oncol* 1991;18:24-8



Órgão da Igreja da Universidade de Coimbra