

Managementul ante-, peri- și postnatal al unei gravide cu histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans - prezentare de caz

Ante-, peri- and postnatal management of a pregnant woman with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis - case report

Delia Grădinaru-Fometescu¹,
Oana M. Bodean¹,
Mihai Rădulescu²,
Florin Chirculescu²,
Octavian Munteanu^{1,3},
Diana I. Voicu¹,
Luciana V. Arsene¹,
Monica M. Cîrstoiu^{1,3}

1. Secția de Obstetrică-Ginecologie III, SUIB

2. Secția de Chirurgie Toracică, SUIB

3. UMF „Carol Davila”, București

Autor de corespondență:
Dr. Octavian Munteanu
e-mail: octav_munteanu@yahoo.com

Mențiune:
Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

Primit:
27.08.2017
Acceptat:
10.09.2017

Abstract

Langerhans' cells histiocytosis represents a group of rare diseases produced by the aberrant proliferation of dendritic cells in any organs in the body. Lungs, bones, lymph nodes, hypophysis and skin are mostly affected. Etiology is unclear, but cigarettes smoking, genetic factors like those involved in cancer development and immune reactive processes are the main risk factors and may explain the pathophysiology of the disease. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (PLCH) affects smoking young age women more frequently than men, and has a very unpredictable natural history, from mild to severe respiratory function impairment. Cases of pregnant women with PLCH are rarely described in literature. We present the ante-, peri- and postnatal management of a 20-year-old primipara with PLCH.

Keywords: Langerhans' cells histiocytosis, pregnancy, management

Rezumat

Histiocitozele cu celule Langerhans sunt un grup de patologii rare produse prin proliferarea clonală a celulelor dendritice Langerhans, care pot afecta orice organ. Sunt afectate mai frecvent: plămânii, tegumentul, sistemul osos, hipofiza, nodulii limfatici. Etiologia bolii este necunoscută, însă se pare că fumatul, mutațiile genetice asemănătoare celor din neoplazii, dar și cauze imunologice, reactive, joacă un rol important în fiziopatologia acestei maladii. Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL) are o incidență mai crescută la femeile tinere fumătoare și are o evoluție imprevizibilă. În literatura de specialitate există foarte puține cazuri raportate de gravide cu HPCL. Prezentăm managementul ante-, peri- și postnatal al unei gravide, primipare, în vârstă de 20 de ani, cu HPCL. **Cuvinte-cheie:** histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, sarcină, management

Introducere

Histiocitozele cu celule Langerhans sunt un grup de patologii rare produse prin proliferarea clonală a celulelor dendritice Langerhans, care pot afecta orice organ⁽¹⁾. Sunt afectate mai frecvent: plămânii, tegumentul, sistemul osos, hipofiza, nodulii limfatici. Afectarea poate fi a unui singur organ sau multisistemică. Incidența anuală estimată este de 0,5-5,4 la 1 milion de persoane^(1,2). Aceste patologii sunt mai frecvente la copiii cu vârsta între 0-15 ani. Cazurile de histiocitoze ale adultului sunt în general mai greu de evaluat și de tratat, deoarece studiile asupra diagnosticului și terapiei se bazează pe populația pediatrică. Etiologia și fiziopatologia bolii sunt neclare, cuprinzând mutații genetice asemănătoare celor din neoplazii, dar și cauze imunologice, reactive⁽¹⁾.

În general, prognosticul histiocitozelor este foarte variabil, în funcție de tipul bolii, mergând de la unul bun până la unul fatal, neexistând protocoale clare de diagnostic și tratament.

O categorie aparte o reprezintă histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL), în care, alături de limfocite, bronhiiolele și țesutul interstițial, sunt invadate de celule plasmatică, neutrofile și eozinofile⁽²⁾. Boala este mai frecventă la adulții tineri, între 30 și 40 de ani, fumători. Femeile de vârstă fertilă, fumătoare, sunt mai des afectate, deși unii autori raportează o incidență egală între bărbați și femei⁽²⁾.

Fiind o patologie rară, care poate atinge o femeie de vârstă reproductivă, implicând deci și o sarcină, diagnosticul, tratamentul și evoluția sunt dificil de efectuat și apreciat, cazurile individuale raportate având importanță științifică. În acest sens, expunem experiența noastră, prezentând un caz clinic al unei gravide cu HPCL.

Prezentare de caz

Raportăm cazul unei gravide, secundigestă, primipară, în vârstă de 20 de ani, diagnosticată în urmă cu

doi ani cu histiocitoză cu celule Langerhans cu afectare pulmonară, care în săptămâna 33 de sarcină s-a prezentat la Camera de Gardă a Spitalului Universitar de Urgență București pentru contracții uterine dureroase. Pacienta, fostă fumătoare, 5PA, în curs de sevraj de aproximativ două luni, a fost diagnosticată în 2015 cu histiocitoză X în cadrul Institutului Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, însă ulterior nu a efectuat monitorizare medicală.

Sarcina a fost parțial investigată. La 29 de săptămâni de sarcină, pacienta acuză dispnee, pentru care se prezintă la Camera de Gardă a Institutului Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, unde se stabilește diagnosticul de pneumotorax complet drept; pacienta este internată și se practică drenaj pleural. După 7 zile, pacienta face pneumotorax apical stâng, pentru care, de asemenea, se practică drenaj pleural. Se efectuează radiografie de control, cu șorț de protecție din plumb, care evidențiază că pneumotoraxul drept este parțial remis, iar pneumotoraxul stâng este total remis. Se decide renunțarea la drenajul pleural stâng și păstrarea drenajului pleural drept permanent, până în momentul nașterii. Ulterior, pacienta este externată.

În cadrul Secției de Obstetrică-Ginecologie III a Spitalului Universitar de Urgență București s-a efectuat un bilanț obstetrical complet al gravidei. În cadrul evaluării ecografice s-a decelat o discretă întârziere de creștere intrauterină de aproximativ 2 săptămâni, în contextul unei insuficiențe placentare cronice (figura 1), însă cu raport cerebro-placentar supraunitar și profil biofizic fetal normal. Paraclinic, s-a decelat anemie hipocromă microcitară ușoară. S-a instituit tratament tocolitic și marțial, precum și terapie cortizonică.

S-a efectuat radiografie pulmonară cu șorț de plumb și s-a decelat pneumotorax drept parțial remis și pneumotorax stâng apical, pentru care s-a efectuat drenaj pleural stâng. La radiografia de control, pneumotoraxul

stâng era remis, însă s-a decelat în continuare un viciu important de reexpansionare pulmonară dreaptă. Evoluția este lent favorabilă, cu ameliorarea simptomatologiei, dar cu persistența pierderilor aeriene, motiv pentru care se decide montarea unor tuburi de dren pleural la valve unidirecționale.

După un bilanț obstetrical complet (examen clinic, evaluare ecografică și cardiotocogramă) și reevaluare chirurgie toracică, se decide externarea pacientei, aceasta având stare generală bună, fiind echilibrată hemodinamic și respirator.

După trei zile, pacienta devine dispneică și se prezintă la Camera de Gardă a Institutului Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, de unde este îndrumată către Spitalul Universitar de Urgență, unde este internată în Secția de Chirurgie Toracică, pentru pneumotorax bilateral cu insuficiență respiratorie (corectată sub oxigenoterapie) (figura 2).

Se decide extragerea de urgență a fătului prin operație cezariană, pentru suferință fetală cronică acutizată, în contextul insuficienței respiratorii materne. Se extrage din prezența pelviană un făt viu, de sex masculin, G - 2000 g, L - 44 cm, IA - 7. Fătul este admis în Secția Terapie Intensivă Neonatală, unde se asigură suport ventilator prin CPAP timp de 72 de ore. Evoluția ulterioară a nou-născutului este favorabilă, fără alte complicații, având curba de creștere în limite normale.

Imediat post-partum, lăuza este transferată în Secția Terapie Intensivă, pentru monitorizare și suport avansat al funcțiilor vitale, necesitând oxigenoterapie permanentă. Evoluția este favorabilă și, în ziua a treia postpartum, pacienta este transferată în Secția Chirurgie Toracică. Se efectuează CT pulmonar (figura 3), care decelează importante modificări de structură și arhitectură la nivelul parenchimului pulmonar bilateral, mai accentuate la nivelul lobilor superiori (modificări chistice cu tendință la confluaire, rezultând voluminoase

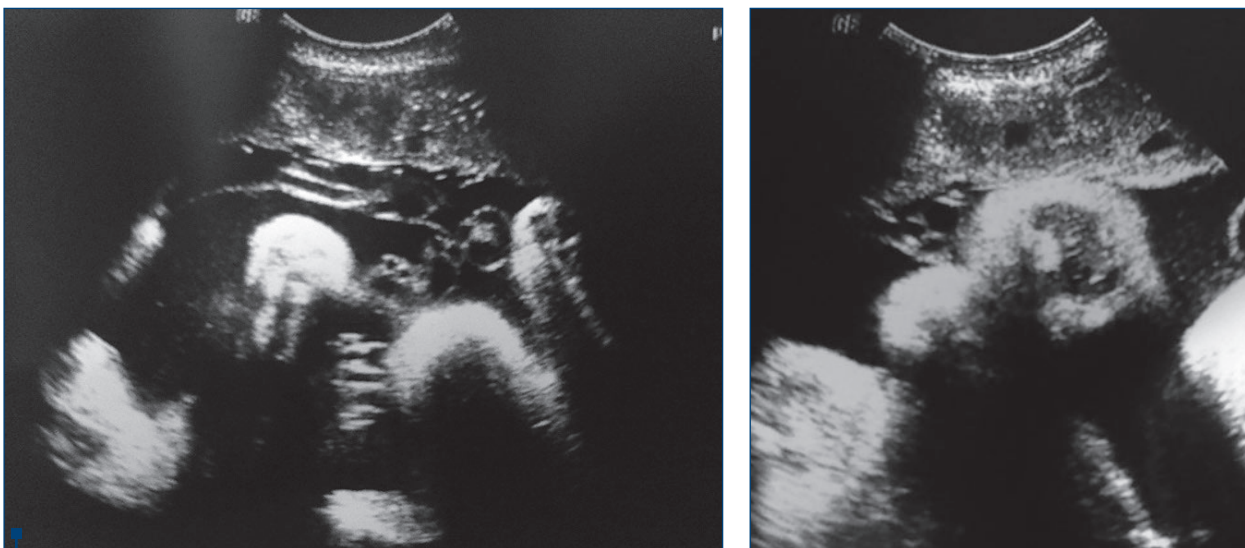


Figura 1. Aspectul ecografic al placentei - remarcăți prezența a numeroase lacuri vasculare și mici depozite hiperecogene



Figura 2. Radiografie pulmonară - remarcăți pneumotoraxul bilateral, cu viciu de reexpansare pulmonară, în ciuda drenajului pleural bilateral

chisturi subpleurale); pneumotorax persistent bilateral (viciu important de expansiune).

Având în vedere patologia pulmonară preexistentă și aspectul imagistic al parenchimului pulmonar, s-a considerat cu risc vital major și beneficii minime (chiar în eventualitatea unei evoluții favorabile intra- și postoperator) o intervenție chirurgicală (sub AG-IOT) de tratament al pneumotoraxului bilateral (aceasta presupunând toracotomie cu sutură pulmonară și pleurodeză). Astfel, pacienta a fost propusă pentru transplant pulmonar.

Discuții

Cele mai frecvente tipuri de histiocitose sunt⁽³⁾:

- boala Letterer-Siwe, care apare predominant la copiii sub 2 ani;
- boala Hand-Schuller-Christian și forma cronică multifocală, care apar cu precădere la copiii între 2 și 10 ani;
- granulomatoza eozinofilică localizată, care apare mai frecvent la copiii între 5 și 15 ani;
- histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL), care este mai frecventă între 30 și 40 de ani.

Etiologia HPCL este necunoscută, dar s-a observat că boala apare aproape în exclusivitate la rasa albă și la fumători. Femeile și bărbații par să fie afectați în mod egal, dar femeile dezvoltă boala ceva mai târziu, în funcție și de comportamentul de fumător/nefumător. Unii autori au raportat frecvența mai crescută a histiocitozelor în rândul populației feminine. Incidența bolii este raportată ca fiind 5%⁽⁴⁾. Noi raportăm cazul unei paciente în vârstă de 20 ani, fumătoare 5 PA, diagnosticată cu HPCL la vârstă de 18 ani.

Prezentarea clinică a pacientului cu HPCL cuprinde adesea tuse neproductivă sau dispnee, durere toracică, asociate cu simptome nespecifice de tipul fatigabilității, scăderii în greutate, transpirații nocturne, febră^(5,6). Pacienta noastră s-a prezentat la spital în urmă cu doi ani pentru tuse neproductivă. Aproximativ 20% dintre pacienți sunt inițial asimptomatici sau se pot prezenta direct cu pneumotorax. Până în săptămâna a 29-a de sarcină, pacienta noastră a fost asimptomatică și s-a prezentat la spital direct cu pneumotorax. Pentru evitarea unui tratament incomplet este important de diagnosticat dacă boala este una sistemică sau cu afectarea izolată a plămânilor^(5,6).

Diagnosticul cuprinde radiografie pulmonară, tomografie de înaltă rezoluție, probe ventilatorii, lavaj bronhoalveolar și, în anumite cazuri, biopsie pulmonară⁽⁷⁾.

Radiografia pulmonară prezintă un desen reticulo-micronodular, iar în cazurile severe se observă chisturi în infiltratele pulmonare, situate simetric în ambii plămâni, predominant în câmpurile pulmonare superioare și mijlocii, cu evitarea unghiurilor costofrenice^(5,8). CT-ul de înaltă rezoluție este cea mai utilă investigație imagistică în HPCL. Desenul tipic cuprinde mici noduli sau noduli cavitari, care pot dispărea sau care, în cazurile avansate, evoluează către chisturi cu pereți subțiri. Funcția pulmonară este afectată prin scăderea capacității vitale și creșterea volumului rezidual. În boala avansată apare bronhopatia obstructivă. Lavajul bronhoalveolar prezintă un număr crescut de macrofage alveolare, consecință a fumatului. Cauzele infecțioase trebuie de asemenea excluse. Biopsia pulmonară nu este utilă în diagnosticarea HPCL, dar este utilă în

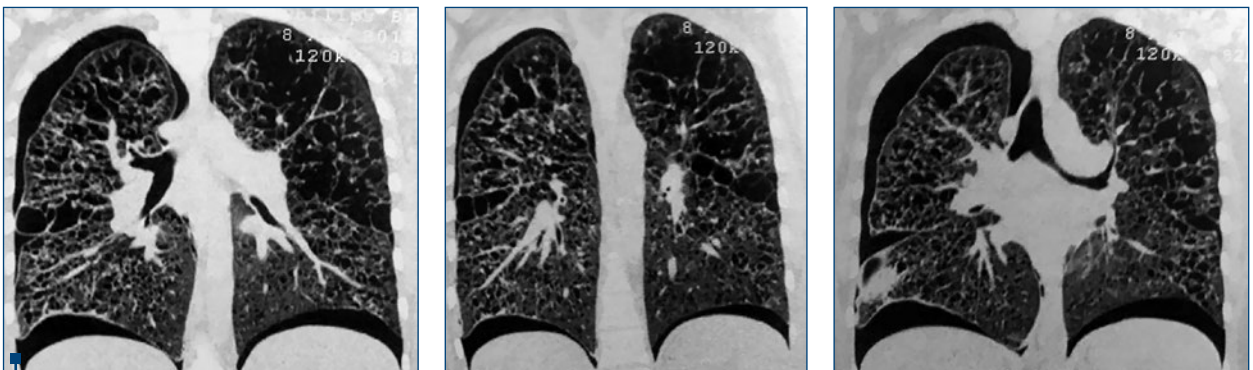


Figura 3. CT pulmonar efectuat la 5 zile post-partum - remarcăți importante modificări de structură și arhitectură la nivelul parenchimului pulmonar bilateral, mai accentuate la nivelul lobilor superiori, și pneumotorax persistent bilateral

cazurile atipice. Procedurile invazive trebuie folosite cu discernământ în cazurile cu leziuni chistice extinse⁽⁸⁾.

Evoluția naturală a HPCL în cazul adulților este foarte variabilă și imprevizibilă. Aproximativ 40-50% dintre pacienți au evoluție favorabilă, cu dispariția semnelor radiologice sub tratament sau chiar spontan⁽⁹⁾. Prima măsură esențială este renunțarea la fumat⁽¹⁰⁾. În cazurile simptomatice persistente este indicată corticoterapia sistemică (1 mg/kg/zi pentru o lună, apoi doze de întreținere pentru mai multe luni)⁽¹¹⁾.

De asemenea, este importantă profilaxia infecțiilor respiratorii, care pot deteriora statusul pacientului cu HPCL. Cazurile progresive, neresponsive la corticoterapie, pot fi tratate cu 2-CDA. Cazurile de pneumotorax necesită drenaj, ținând cont de riscul mare de recurență. Și în cazul raportat de noi s-a optat pentru drenaj pleural bilateral permanent, având în vedere riscul crescut de recurență.

Transplantul pulmonar reprezintă o opțiune terapeutică pentru cazurile severe, cu insuficiență respiratorie severă sau hipertensiune pulmonară importantă⁽¹²⁻¹⁶⁾. Și în cazul raportat de noi a fost stabilită indicația de transplant pulmonar, având în vedere că arhitectura și structura parenchimului pulmonar erau foarte mo-

dificate și o intervenție chirurgicală fără viză curativă avea risc vital major și beneficii minime⁽¹³⁻¹⁶⁾.

HPCL în sarcină

În literatura de specialitate există foarte puține cazuri de gravide cu HPCL, la care s-au raportat fie înrăutățirea simptomelor, fie nicio schimbare din punctul de vedere al manifestărilor bolii pulmonare⁽¹⁷⁾. Deteriorarea stării pacientelor se pare că s-a datorat mai degrabă diabetului insipid dezvoltat, nefiind însă clar dacă acesta ar fi fost cauzat direct de histiocitoză sau de scăderea vasopresinei prin intermediul vasopresinazei placentare, fapt observat și la paciente fără histiocitoză^(18,19). Restricția de creștere intrauterină fetală poate fi explicată prin relația dintre fumat și insuficiența placentară⁽²⁰⁾.

Concluzii

Lipsa datelor din literatura de specialitate despre impactul sarcinii asupra evoluției HPCL și a histiocitelor, în general, face foarte dificilă evaluarea cazurilor. Managementul unei gravide diagnosticate cu HPCL necesită o abordare pluridisciplinară care să includă obstetrician, neonatolog, chirurg toracic, pneumolog și specialist în anestezie și terapie intensivă. ■

Bibliografie

- Maarten Egeler R, Hogendoorn P, Laman J, Leenen P. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev.* 2010;234(1):213-32.
- Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Archives of Disease in Childhood.* 2009;94(11):904-8.
- Vrijmoet-Wiersma C, Kooloos V, Kooptan H, Kolk A, van der Laan I, Grootenhuis M. Health-related quality of life, cognitive functioning and behaviour problems in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):116-22.
- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1272-85.
- Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Takakoshi A, Kuriyama T & Respiratory Failure Research Group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Internal medicine.* 2001;40(10):998-1003.
- Vassallo R, Ryu J, Schroeder DR, Decker P, Limper A. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(7):484-90.
- Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2012;40(4):905-12.
- Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung.* 1991;169(1):305-9.
- Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C. E, Tazi A, Cottin V, Cordier J. F. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax.* 2009;64(3):274-5.
- Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, Jouneau S, Wallaert B, Frijia J, Tazi A. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012;186(9): 930-.
- Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu, JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2004;125(3):1028-32.
- Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, Pison C. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2006;81(5):746-50.
- Harari S, Torre O, King Jr TE, Moss J. Pulmonary Langerhans' Cell H istiocytosis. Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack A, Senior RM, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 5th ed. NY: McGraw-Hill; 2015; 919-27.
- Alalawi R, Whelan T, Bajwa RS, Hodges TN. Lung transplantation and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(5):461-6.
- DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22(10):643-652.
- Rădulescu IM, Rădulescu L, Cîrstiu MM, Cordoș I. Thoracic surgery in lung metastases of genital cancers. Brief review of literature. *Ginecologia* 2014;2(4):30-2.
- Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management. *Endocr Pract.* 2009;15(4):377-82.
- DiMaggio LA, Lippe HA, Lee RV. Histiocytosis X and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5):806-9.
- Sharma R, Maplethorpe R, Wilson G. Effect of pregnancy on lung function in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(1):67-8.
- Bodean OM, Munteanu O, Secară DC, Cîrstoiu MM. Metabolic changes and the risk of preterm birth. *Ginecologia.ro* 2014;2(3):28-30.