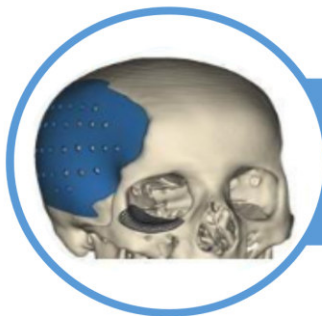




Diabetes Insipidus Central como manifestação de Histiocitose de Células de Langerhans: uma revisão narrativa

Maria Cecília Fantinelli de Carvalho¹; Beatriz Alves das Chagas¹; Bruna Carrara Lombardi¹; Caroline Midori Rozza Sawazaki¹; Caroline Vidal¹; Isabela Ajuz do Prado Oliveira¹; Luísa Zanelatto de Araújo¹; Manoela Minguetti Zanellato¹; Maria Eduarda Griggio Cartapati¹; Maria Luiza de Souza Rodrigues¹; Sofia Sunye Majella¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p751-763>

Artigo recebido em 09 de Julho e publicado em 19 de Agosto de 2025

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

INTRODUÇÃO: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma desordem hematológica causada pela proliferação e infiltração anormal de células dendríticas. Devido às várias possibilidades de acometimento, os sintomas da HCL podem ser heterogêneos e inespecíficos. Quando há invasão no Sistema Nervoso Central, pode manifestar-se como Diabetes Insipidus Central (DIC). **OBJETIVO:** Analisar a relação entre HCL e DIC em crianças e a sua evolução. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão de literatura, com busca na base de dados PubMed. Utilizando os descritores em saúde: *Children, Central Diabetes Insipidus e Langerhans Cell Histiocytosis*. Foram excluídos os artigos que não se aplicavam ao tema, a amostra resultante totaliza um n=12. **RESULTADOS:** A HCL é uma doença multissistêmica e deve ser considerada como diagnóstico diferencial na faixa etária pediátrica. Acomete principalmente o SNC e Endócrino, sendo DIC encontrado em até 30% dos casos. Deve ser realizada investigação laboratorial, neuroimagem e biópsia das lesões. Na RM de Crânio há espessamento da haste hipofisária (<6,5mm) ou massas em região hipotalâmica. O prognóstico depende do tipo da doença, sendo de pior prognóstico se acometimento multissistêmico ou em órgãos de risco. Devido ao grande espectro de sistemas acometidos pela HCL, não há tratamento padrão específico. No geral, podem ser realizados quimioterápicos e corticóides. Nos casos de DIC decorrente de HCL também há benefício do uso da Desmopressina para controle sintomático. **CONCLUSÃO:** Conforme demonstrado, a HCL pode apresentar-se como diversas síndromes clínicas, dificultando o diagnóstico precoce da doença e aumentando o risco de complicações potencialmente fatais. Desse modo, é essencial que a HCL seja considerada como diagnóstico diferencial na investigação de pacientes com manifestações mucocutâneas, ósseas e endócrinas, principalmente em crianças da faixa etária prevalente.

Palavras-chave: Histiocitose de Células de Langerhans; Diabetes Insipidus; Pediatria

Central Diabetes Insipidus as a Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: A Narrative Review

ABSTRACT

INTRODUCTION: Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a hematological disorder caused by abnormal proliferation and infiltration of dendritic cells. Due to its potential to affect multiple systems, LCH symptoms can be heterogeneous and nonspecific. When the Central Nervous System (CNS) is involved, it may manifest as Central Diabetes Insipidus (CDI). **OBJECTIVE:** Analyze the relationship between LCH and CDI in children and its clinical progression. **METHODS:** A literature review was conducted using the PubMed database, with the following health descriptors: Children, Central Diabetes Insipidus, and Langerhans Cell Histiocytosis. Articles not relevant to the topic were excluded, resulting in a final sample of *n=12*. **RESULTS:** LCH is a multisystemic disease and should be considered a differential diagnosis in pediatric patients. It primarily affects the CNS and endocrine system, with CDI present in up to 30% of cases. Diagnostic workup should include laboratory tests, neuroimaging, and lesion biopsy. Brain MRI typically reveals pituitary stalk thickening (<6.5 mm) or hypothalamic masses. Prognosis depends on disease type, with worse outcomes in multisystem or high-risk organ involvement. Due to the broad spectrum of affected systems, there is no standard treatment. Generally, chemotherapy and corticosteroids are used. For CDI secondary to LCH, desmopressin provides symptomatic relief. **CONCLUSION:** As demonstrated, LCH can present with diverse clinical syndromes, complicating early diagnosis and increasing the risk of potentially fatal complications. Therefore, LCH must be considered in the differential diagnosis of patients with mucocutaneous, skeletal, and endocrine manifestations, especially in children within the prevalent age group.

Key-words: Langerhans Cell Histiocytosis; Central Insipidus Diabetes; Pediatric

Instituição afiliada – Escola de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba-PR

Autor correspondente: Maria Cecília Fantinelli de Carvalho - maria.cecilia271@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma desordem hematológica rara caracterizada por proliferação anormal e infiltração de células mononucleares dendríticas e outras células inflamatórias derivadas da medula¹. Também é denominada de neoplasia mielóide inflamatória de células mistas². Essas células são intituladas células de Langerhans e são pertencentes ao grupo das células apresentadoras de antígenos, caracterizadas por serem migratórias e não proliferativas. Em situações normais essas células se restringem a camada suprabasal da epiderme e mucosa de brônquios, sistema urogenital e orofaringe.³ Na HCL, as células dendríticas anormais se infiltram em diversos sistemas, sendo os mais afetados a pele, os ossos, pulmão, fígado, baço, linfonodos e hipófise⁴.

De acordo com a Histiocyte Society a doença é classificada de acordo com o número de sistemas acometidos, primordialmente em doença uni sistêmica (um único órgão ou sistema), que pode se manifestar com apresentação unifocal (uma estrutura) ou multifocal (mais de uma estrutura), ou ainda multissistêmica (mais de um sistema). A forma multissistêmica ainda é especificada quanto o tipo de órgão afetado, podendo esses serem de risco ou não, e ainda, se há disfunção orgânica⁵. Na uni sistêmica há envolvimento principalmente dos ossos, pele, linfonodos e hipófise e é mais comum em crianças com menos de 3 anos. Já no acometimento multissistêmico, há risco se atingir o sistema hematopoiético, sistema nervoso central (SNC), baço e fígado e ocorre principalmente em adultos⁶

Devido às várias possibilidades de acometimento, os sinais e sintomas da HCL são extremamente heterogêneos e inespecíficos e dependem da idade, do órgão acometido e do tempo de doença⁷. Quando há injúria do SNC, pode se manifestar como Diabetes Insipidus (DI) de etiologia central em decorrência da infiltração na região da haste hipotálamo-hipofisária, que pode se apresentar antes, durante ou após o diagnóstico da HCL⁴. Nesses casos, os principais achados clínicos e laboratoriais são poliúria, polidipsia e noctúria com redução da osmolaridade urinária e hipernatremia sérica. Enquanto a incidência de DI na população geral é cerca de 1 caso para 25.000, a prevalência de DI em um paciente com HCL é aproximadamente 10-50%.⁸

O diagnóstico da doença é baseado na investigação clínica e achados radiológicos compatíveis. Sustentada a suspeita, sempre deve ser realizada biópsia do tecido acometido, de preferência lesões de pele, pulmão e ossos.⁹ A HCL será confirmada pela identificação da infiltrado inflamatório rico em linfócitos e granuloma eosinofílico, associado à imunohistoquímica com positividade para CD1a. Também pode ter positividade para CDD 68, 2100, CD31 e MIB-1. Caso não seja possível realizar a biópsia, o diagnóstico é presuntivo baseado nos sintomas e achados de imagem sugestivos¹⁰.

METODOLOGIA

O estudo realizado é uma revisão narrativa com informações extraídas do PubMed no segundo semestre de 2025, através do link "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>". Foram utilizados os descritores em saúde: *Children, Central Diabetes Insipidus e Langerhans Cell Histiocytosis*.

Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis gratuitamente, os que não relacionavam o Diabetes Insipidus Central como uma manifestação da Histiocitose de Células de Langerhans, os trabalhos que não retratavam a faixa etária pediátrica ou que foram publicados há mais de 10 anos. Sendo assim, a amostra resultante totalizou 12 artigos lidos e avaliados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O presente estudo resultou em um apanhado das informações mais pertinentes que se tem sobre o tema da Histiocitose de Células de Langerhans e do Diabetes Insipidus Central como sua possível manifestação. Diversas observações foram feitas acerca da definição da doença, suas apresentações clínicas e seu difícil diagnóstico, sendo as mais relevantes apresentadas abaixo.

Definição e Principais Manifestações

Com base na literatura estudada, tem-se que a histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença rara caracterizada pela proliferação de células dendríticas malignas e que acomete com mais frequência crianças de um a três anos de

idade. A distinção de suas variadas formas e apresentações é de grande importância para determinar seu prognóstico e a terapêutica adequada. Entre os principais sistemas acometidos pela HCL podemos citar o Sistema Nervoso Central (SNC) e Endócrino, sendo o Diabetes Insipidus Central uma manifestação importante, que ocorre pela infiltração de histiócitos na região hipotálamo-hipofisária, ocasionando defeitos na produção de vasopressina (ADH) e, conseqüentemente, sintomas de poliúria, polidipsia e noctúria. Através de exames laboratoriais é possível excluir outras etiologias do Diabetes Insipidus, como causas primárias e outras como autoimune, metastática, vascular e autoimune. Em cerca de 50% dos casos de Diabetes Insipidus não é encontrada a sua etiologia, nesses casos é chamado de Diabetes Insipidus Central Idiopático.¹¹

Em cerca de 25% dos casos a HCL é unissistêmica, já em 50% dos casos há envolvimento multissistêmico.¹² Nos casos em que há o envolvimento multissistêmico, incluindo manifestações endócrinas (como diabetes insipidus central) e cutâneas, achados histopatológicos e imuno-histoquímicos (positividade para CD1a) auxiliam no diagnóstico.¹³ O diagnóstico tardio da LCH é ponto relevante, pois estudos apontam intervalo médio de 22 meses entre os sintomas iniciais e a confirmação.¹⁴

A HCL na região hipotálamo-hipofisária (HHR) é rara e provoca disfunção hipofisária grave, geralmente acompanhada de DI e hiperprolactinemia.¹⁵ Além disso, é caracterizada pela proliferação de células dendríticas e não de células de Langerhans maduras, e pode afetar múltiplos órgãos, e quando afeta o sistema hipotálamo-hipofisário leva ao DI como complicação, apresentando um desafio no diagnóstico e tratamento.¹¹ Em relação aos locais de acometimento, o osso foi o órgão mais frequentemente envolvido, seguido pela pele.¹⁶

Diagnóstico

Para que se faça o diagnóstico da Histiocitose de Célula de Langerhans, é necessário uma abordagem multidisciplinar, uma vez que as diversas manifestações da doença também apresentam métodos confirmatórios divergentes. Entre os principais exames que compõem o arsenal diagnóstico, a ressonância magnética e exames histopatológicos são essenciais para confirmar e avaliar a extensão da doença.¹⁷

Quando observamos o Diabetes Insipidus Central como manifestação inicial da HCL, é fundamental que seja realizada a ressonância magnética da sela túrcica, um

exame de alta sensibilidade e não invasivo que detecta lesões na haste hipofisária. Além disso, ainda pode ser realizada biópsia hipofisária quando há espessamento da haste hipofisária, porém se trata de um procedimento invasivo e de difícil realização. Por esse motivo, no contexto da HCL com acometimento multissistêmico, é preferível a realização da biópsia em um sistema extracraniano mais acessível, assim obtendo a análise histológica e imunohistoquímica necessária para fechar o diagnóstico. Exames adicionais devem descartar outras causas por meio de marcadores tumorais negativos e ausência de outros anticorpos, enquanto a biópsia confirma a HCL.¹⁸

Achados de imagem não específicos encontrados quando há lesões histiocitárias podem mimetizar hipofisite linfocítica, tumores de células germinativas e sarcoidose. Nesses casos o diagnóstico é ainda mais desafiador, pois somente em 50% dos casos houve sucesso na realização da biópsia das lesões, devido a dificuldade pela localização profunda da lesão, proximidade de estruturas críticas e uso prévio de corticóide.¹⁵

O DI pode ser um marcador precoce de HCL, especialmente em casos de lesões inexplicadas no eixo hipotálamo-hipofisário e deve ser considerada no diagnóstico diferencial mesmo na ausência de outras manifestações sistêmicas. Estudos relatam casos em que todos os pacientes apresentaram CDI (poliúria e polidipsia) como sintoma inicial, confirmado por teste de privação hídrica e ressonância magnética (RM) da hipófise, sendo confirmado o diagnóstico de HCL posteriormente por biópsia das lesões ósseas, pulmonares ou cutâneas, com marcadores positivos (CD1a, proteína S100 e grânulos de Birbeck). Além disso, a prevalência de DI em HCL varia de 10% a 50%, sendo mais comum em pacientes com mutações BRAF.⁸.

Em relação ao diagnóstico clínico de DI, um dos principais sintomas do Diabetes Insipidus Central é a poliúria. Quando o paciente possui mecanismos de sede intactos, eles são capazes de aumentar a ingesta hídrica para balancear os níveis de água livre e sódio; uma vez que esses mecanismos não estão presentes ou o acesso à água é limitado, a hipernatremia pode se desenvolver rapidamente. O atraso no diagnóstico e tratamento do diabetes insipidus pode resultar em hiponatremia severa e complicações neurológicas importantes. Desse modo, deve-se sempre considerar essa entidade em

pacientes que desenvolvem hipernatremia, especialmente aqueles com poliúria, independente de história de doenças hipotalâmicas e hipofisárias.

A investigação do Diabetes Insipidus Central deve ser realizada através do cálculo da osmolaridade urinária. Uma resposta normal à hipernatremia é a concentração da urina, quando os mecanismos de defesa, isso é, ingesta hídrica normal e secreção inadequada de ADH, a urina apresenta osmolalidade de 600-800 mOsm/lg. Em casos de DI, perde-se a capacidade de concentrar a urina, que fica hipo osmolar. Após o uso de desmopressina, um análogo sintético de ADH, a concentração volta para valores normais, sendo positivo se há um aumento de 50% ou mais na osmolaridade urinária.²⁰

Além disso, deficiências hormonais concomitantes, como deficiência de hormônio do crescimento (GH), tireotropina (TSH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), são frequentes no diagnóstico tanto da HCL quanto do DIC. Desse modo, é fundamental a avaliação contínua para detectar novas deficiências hormonais, especialmente em pacientes com malformações congênitas, como displasia septo-óptica.²¹

Devido à alta heterogeneidade clínica e molecular da HCL outro ponto fundamental no diagnóstico são a avaliação dos biomarcadores e mutações envolvidas. No estudo genético, observa-se alteração na via MAPK, que é identificada em aproximadamente 60% dos casos, e também a mutação BRAF-V600E, que pode estar relacionada com falha no tratamento. Ademais, a confirmação através da imunohistoquímica positiva para CD1a, S100 e CD207 também merece destaque. O achado padrão ouro é a identificação de grânulos de Birbeck na microscopia eletrônica - organelas citoplasmáticas com estrutura de bastonete, estriações verticais e terminações arredondadas, relacionadas com a endocitose de corpos estranhos.¹¹

Caso o diagnóstico ainda não seja determinado com a investigação primária, pode-se realizar análise do líquido obtido através de punção lombar e investigação de marcadores tumorais - alfa fetoproteína (AFP) e gonadotrofina coriônica humana (b-HCG) - com objetivo de investigar tumores intracranianos de células germinativas (TCG). Esse estudo deve ser realizado principalmente em crianças e adultos jovens, pela maior prevalência da doença.⁸

Prognóstico e Tratamento

O prognóstico da HCL depende principalmente do tipo de acometimento da doença. Em casos de doença localizada e de acometimento somente cutâneo, o prognóstico é excelente com tratamento adequado. Já quando há acometimento multissistêmico ou em órgãos de risco, há pior prognóstico e aumento na mortalidade da doença.²¹

Devido ao grande espectro de manifestações clínicas da HCL, não há um tratamento padrão específico para a doença. Opções terapêuticas variam dependendo das áreas e sistemas acometidos pela HCL, e da faixa etária do paciente. Quando há acometimento de apenas um órgão ou sistema, pode ser realizado o tratamento local das lesões, seja com curetagem das lesões ósseas, ou corticóide tópico nas lesões cutâneas. Já em casos de doença multissistêmica, é necessário uso de terapia sistêmica mais agressiva.

O tratamento exige abordagem multidisciplinar, com quimioterapia para casos multissistêmicos e reposição hormonal para as disfunções endócrinas associadas. O monitoramento contínuo é essencial devido ao risco de recidivas e complicações, como hipopituitarismo. A ressonância magnética e a biópsia são fundamentais para o diagnóstico e avaliação da extensão da doença, embora os desafios persistem devido à localização crítica das lesões e sobreposição com outras condições.²²

Em suma, a HCL representa um desafio diagnóstico e terapêutico, exigindo alta suspeição clínica, especialmente em pacientes com DIC inexplicado, para permitir intervenção precoce e melhorar os desfechos a longo prazo. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos moleculares da doença e otimizar estratégias terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Conforme demonstrado, a Histiocitose de Células de Langerhans pode se apresentar como diversas síndromes clínicas, dificultando o diagnóstico precoce da doença e aumentando o risco de complicações potencialmente fatais. Desse modo, é essencial que a HCL seja considerada como diagnóstico diferencial na investigação de pacientes com manifestações mucocutâneas, ósseas e endócrinas, principalmente crianças da faixa etária prevalente. O acompanhamento multidisciplinar é crucial para monitorar recidivas e complicações, como disfunções hormonais. Apesar dos avanços no entendimento da HCL, estudos adicionais são necessários para esclarecer os mecanismos moleculares subjacentes e aprimorar as estratégias terapêuticas, visando melhorar os desfechos a longo prazo para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, Steiner M, Prayer D. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(5):594-9.
2. Ablá O, Rollins B, Ladisch S. Langerhans cell histiocytosis: progress and controversies. *Br J Haematol*. 2019;187(5):559-62.
3. Faustino ISP, Silva-Sousa YTC, Pereira KMA, Rocha AC, Freitas VS, Sousa FB. Langerhans cell histiocytosis in the oral and maxillofacial region: An update. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(6):565-71.
4. McClain KL, Goyal G. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 30]. Available from: [URL]
5. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):363-8.
6. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1035-44.
7. Heisig A, Sörensen J, Zimmermann SY, Schwabe D, von Stackelberg A, Henze G, et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis - report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget*. 2018;9(31):[page range].
8. Brys ADH, Vermeersch S, Forsyth R, Velkeniers B, Bravenboer B. Central diabetes insipidus: beware of Langerhans cell histiocytosis. *Neth J Med*. 2018;76(10):445-9.
9. Emile JF, Ablá O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.
10. Aricò M, Girschikofsky M, Gagnéreau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341-8.
11. Nakitani H, Takasawa K, Kashimada K, Morimoto A, Oshiba A, Nagasawa M. Central diabetes insipidus developing in a 6-year-old patient 4 years after the remission of unifocal bone Langerhans cell histiocytosis. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2021;30(3):149-53.
12. Nicholas PD 3rd, Garrahy I. A case of multisystem Langerhans cell histiocytosis

presenting as central diabetes insipidus. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(6):515-7.

13. Kumar M, Menon AS. Langerhans cell histiocytosis. *Indian J Med Res.* 2018;148(3):351-2.

14. Liu W, Wang L, Liu M, Li G. Pituitary Morphology and Function in 43 Children with Central Diabetes Insipidus. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:6365830.

15. Oda Y, Amano K, Seki Y, Kimura S, Yamashita K, Masui K, et al. Clinical features and difficulty in diagnosis of Langerhans cell histiocytosis in the hypothalamic-pituitary region. *Endocr J.* 2022;69(4):441-9.

16. Tang X, Gao J, Ma ZG, Guo X, Li Q, Wan Z, et al. Clinical and prognostic characteristics of 95 cases of Langerhans cell histiocytosis in children: a single-institute experience from 2013 to 2020. *Ann Med.* 2021;53(1):1537-46.

17. Rai VR, Buriro Z, Parveen R, Noor M, Rathore H. Paediatric Langerhans cell histiocytosis with diabetes insipidus: remarkable recovery journey. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(10):1872-4.

18. Tani M, Hiroshima S, Sato H, Sawano K, Ogawa Y, Imamura M, et al. Infantile-Onset Isolated Neurohypophyseal Langerhans Cell Histiocytosis with Central Diabetes Insipidus: A Case Report. *Children (Basel).* 2022;9(5):716.

19. Korkmaz HA, Kapoor RR, Kalitsi J, Aylwin SJ, Buchanan CR, Arya VB. Central Diabetes Insipidus in Children and Adolescents: Twenty-Six Year Experience from a Single Centre. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:9397130.

20. Takkavatakarn K, Poparn H, Katavetin P. Langerhans Cell Histiocytosis Manifests with Acute Severe Hyponatremia during Hospitalization. *Case Rep Nephrol.* 2022;2022:6120644.

21. Hunter JD, Calikoglu AS. Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:3.

22. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Maceiras M, Lazzati JM, Rivarola MA, et al. Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):9-17.

23. Nascimento DQ, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Langerhans Cell Histiocytosis as Cause of Central Diabetes Insipidus: Case Report. *Arq Bras Neurocir.* 2018;37(1):[page range].



**Diabetes Insipidus Central como manifestação de Histiocitose de Células de Langerhans:
uma revisão narrativa**

Maria Cecília Fantinelli de Carvalho *et. al.*