

Histiocitose de células de Langerhans: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico

Histiocytosis of Langerhans' cell: Report of a Clinical Case and Review of the Literature

Alline Jesuino de Oliveira*
Alice Alvarez Ramos**
José Carlos Pettorossi Imparato***
Anelise Ribeiro Alencar****
José Ferreira de Menezes Filho*****

RESUMO

O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico de Histiocitose das Células de Langerhans em criança, cujas manifestações bucais foram o motivo da primeira hipótese diagnóstica da forma conhecida como granuloma eosinofílico multifocal, atualmente referida como forma crônica localizada da doença das Células de Langerhans. O diagnóstico foi estabelecido através de exames clínico, radiológico, histopatológico e imunohistoquímico.

PALAVRAS-CHAVE

Histiocitose X. Granuloma eosinofílico. Células de Langerhans

INTRODUÇÃO

O termo histiocitose é uma designação que abrange uma variedade de distúrbios proliferativos dos histiócitos ou macrófagos. Alguns, como os raros linfomas histiocíticos, são claramente malignos, enquanto outros, como as proliferações reativas de histiócitos nos linfonodos, são claramente benignos. Entre esses dois extremos, existe um pequeno grupo de condições caracterizadas pela proliferação de um tipo especial de histiócito, denominado Célula de Langerhans (RANEY; D'ANGIO, 1989; ORNVOLD et al., 1990; SOUZA et al., 1996/1997; ASTER; KUMAR, 2000).

As células de Langerhans são células mononucleares, dendríticas, normalmente encontradas na epiderme, mucosas, linfonodos e medula óssea. Estas células processam e fixam antígenos a linfócitos T auxiliando a direcionar a resposta imune local (CUTLER; KRUTCHKOFF, 1977; WALDRON, 1995), reconhece-se a partir daí o papel fundamental do sistema imunológico no curso da doença (TOMMASI, 2002).

A grande maioria dos autores considera a sua etiopatogenia não esclarecida.

Porém, alguns afirmam não tratar-se de uma neoplasia verdadeira (WALDRON, 1995; CAWSON, 1997). Já para outros, a doença pode ter origem em reações de hipersensibilidade imunológica, má absorção intestinal, disfunção pituitária e auto-imune (TOMMASI, 2002) ou origem inflamatória (SOUZA et al., 1992/1993; STEWART, 2000).

A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara que pode manifestar-se em qualquer idade, porém, há franca preferência por crianças principalmente do sexo masculino (HARTMAN; COLONEL, 1980; SHAFER et al., 1987; WALDRON, 1995; SOUZA et al., 1996/1997) na proporção de dois homens para cada mulher (SHAFER et al., 1987).

A doença se divide em categorias levando-se em consideração o tipo e a extensão do envolvimento (WALDRON, 1995) e pode manifestar-se sob a forma de lesões isoladas com regressão espontânea ou até mesmo como uma doença amplamente alastrada com rápida resolução fatal (CAWSON, 1997).

Clinicamente, a doença pode apresentar-se sob três formas distintas: Doença de Letterer-Siwe, Doença de Hand-

Schüller-Christian e Granuloma Eosinofílico (SOUZA et al., 1992/1993; YOSHIKAWA et al., 1993). Na atualidade, acredita-se que essas três condições representam expressões diferentes do mesmo distúrbio básico (ASTER; KUMAR, 2000; TOMMASI, 2002).

O diagnóstico é feito com base nas características clínicas e microscópicas, proliferação de histiócitos com quantidades variáveis de eosinófilos (EVESON; SCULLY, 1995).

A doença de Letterer-Siwe representa a forma disseminada da doença e consiste em uma alteração histiocitária aguda frequentemente fulminante que ocorre invariavelmente em crianças, geralmente abaixo dos 3 anos de idade (SHAFER et al., 1987; EVESON; SCULLY, 1995). Observa-se proeminente envolvimento cutâneo, visceral e da medula óssea. É comum a presença de lesões cutâneas semelhantes a uma dermatite seborréica no tronco e no couro cabeludo. Apresentam comumente hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia (SHAFER et al., 1987; EVESON; SCULLY, 1995). O envolvimento medular geralmente resulta em

* Mestranda em Odontopediatria pelo Programa de Pós-Graduação da São Leopoldo Mandic e Professora das disciplinas de Odontopediatria e Semiologia da FO / Araguaína / ITPAC.

** Mestranda em Odontopediatria pelo Programa de Pós-Graduação da São Leopoldo Mandic e Professora Estagiária da disciplina de Odontopediatria da FONF/Nova Friburgo.

*** Professor do Programa de Pós-Graduação da São Leopoldo Mandic e Professor Dr. Assistente da disciplina de Odontopediatria da FOUSP.

**** Professora das disciplinas de Semiologia e Patologia Bucal da FO / Araguaína / ITPAC.

***** Professor Titular das disciplinas de Semiologia e Patologia Bucal da FO / Araguaína / ITPAC.

anemia, trombocitopenia, leucopenia e infecções como otite média (ASTER; KUMAR, 2000).

As manifestações bucais mais comuns consistem em lesões ulcerativas, hiperplasia gengival, destruição óssea alveolar difusa, causando abalamento e perda prematura dos dentes. Nos casos de evolução excepcionalmente rápida pode não ocorrer envolvimento bucal significativo (SHAFER et al., 1987). Os autores são unânimes em afirmar que o prognóstico desta patologia é sombrio e o tratamento consiste em poli-quimioterapia (ASTER; KUMAR, 2000).

A doença de Hand-Schüller-Christian também denominada Granuloma Eosinofílico Multifocal representa a forma disseminada crônica da doença, que ocorre preferencialmente em crianças e adultos jovens. Observa-se o envolvimento de múltiplos ossos (SOUZA et al., 1992/1993) assim como da pele, tecidos moles e vísceras (SHAFER et al., 1987; CAWSON, 1997).

Parte dos pacientes apresentam tríade constituída por diabetes insípido, exoftalmia e defeitos da calota craniana (SOUZA et al., 1992/1993). A exoftalmia ocorre em conseqüência da infiltração de massas histiocitárias na região retroorbitária. O comprometimento do crânio resulta em disputitarismo e conseqüentemente em diabetes insípido. Também podem ser observadas polidipsia e poliúria devido a compressão do trato hipotálamo-hipofisário (TOMMASI, 2002).

Qualquer osso pode estar envolvido pelo processo patológico, porém são mais freqüentemente envolvidos os ossos do crânio, fêmur, vértebras, costelas e mandíbulas (HARTMAN; COLONEL, 1980; SHAFER et al., 1987; NEVILLE et al., 2001). O envolvimento dos ossos da face, associado ao edema de tecidos moles, causa assimetria facial e com freqüência otite média (SHAFER et al., 1987; TOMMASI, 2002).

As manifestações na cavidade bucal constituem um dos sinais mais precoces da doença e consistem em lesões ulceradas, halitose, gengivite, dentes abalados e sensíveis com esfoliação precoce (SEDANO et al., 1969), retardamento e a cura após exodontias. A perda de osso alveolar imitando doença periodontal é característica (SHAFER et al., 1987; ALLEGRA; GENNARI, 2000; TOMMASI, 2002).

Os pacientes geralmente apresentam febre, erupções difusas, sobretudo no couro cabeludo e canais auditivos, infecções das vias aéreas superiores,

linfadenopatia discreta, hepatomegalia e esplenomegalia (ASTER; KUMAR, 2000; TOMMASI, 2002).

O prognóstico é reservado. A doença disseminada crônica apresenta morbidez considerável (NEVILLE et al., 2001), porém alguns pacientes apresentam remissão espontânea (ASTER; KUMAR, 2000). O tratamento consiste em quimio-terapia, corticosteróides (SOUZA et al., 1992/1993). As lesões ósseas acessíveis são normalmente tratadas por curetagem (HARTMAN; COLONEL, 1980; SOUZA et al., 1992/1993), as menos acessíveis por irradiação (CAWSON, 1997).

O Granuloma Eosinofílico, também denominado de Histiocitose de Células de Langerhans unifocal e multifocal, consiste na forma benigna, localizada, com lesões ósseas principalmente na mandíbula e crânio (SEDANO et al., 1969), não é observado envolvimento visceral e ocorre principalmente em crianças e adultos jovens (CASTRO, 2000). As lesões ósseas unifocais afetam o sistema esquelético podendo ser assintomáticas ou causar dor e hipersensibilidade. Alguns casos podem ocorrer fraturas patológicas. São observados acúmulos expansivos e erosivos de células de Langerhans, geralmente nas cavidades medulares dos ossos. Os histiócitos são misturados de forma variável a eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (ASTER; KUMAR, 2000).

O mais freqüente sítio gnático para o granuloma eosinofílico é a região posterior da mandíbula (YOSHIKAWA et al., 1993; SOUZA et al., 1996/1997), associada a dor leve e imprecisa. Os dentes, aparentam estar flutuando no ar (ISHII et al., 1992; SOUZA et al., 1996/1997). Ocasionalmente há uma invasão de tecidos moles, grande destruição periodontal com exposição de raízes dentárias (ISHII et al., 1992; CAWSON, 1997).

Os autores são unânimes em afirmar que o prognóstico é excelente e que o tratamento consiste na curetagem das lesões. Há tendência à remissão espontânea (HARTMAN; COLONEL, 1980; ISHII et al., 1992; SOUZA et al., 1996/1997; TOMMASI, 2002).

Radiograficamente as lesões da histiocitose de células de Langerhans apresentam-se como áreas radiolúcidas, arredondadas, com limites não muito bem definidos e freqüentemente se estendendo através do rebordo alveolar (CAWSON, 1997).

O diagnóstico diferencial da histiocitose de células de Langerhans é

feito entre os cistos, doença periodontal avançada, osteomielite, linfoma de Burkitt, sarcomas, tumor de células gigantes, displasia fibrosa óssea, mieloma e metástases tumorais (ISHII et al., 1992).

A descoberta da doença isolada pode resultar em uma avaliação sistêmica cuidadosa dos tecidos moles, assim como em um exame radiográfico completo do esqueleto e cintilografia dos ossos.

Ao se estabelecer o prognóstico deve-se levar em consideração a idade, a extensão da doença e o comprometimento do órgão vital. Os dois primeiros fatores estão interrelacionados, a doença localizada em um único sistema é muito mais comum em pacientes mais velhos. Vários autores enfatizam que o envolvimento ósseo carrega um prognóstico favorável (TOMMASI, 2002).

Os sintomas bucais são os principais fatores que levam o paciente a procurar tratamento (TOMMASI, 2002). O primeiro sinal, em geral, apresenta-se sob a forma de mobilidade dental sem causa aparente (BORAKS, 2001). É recomendado a realização de exame anátomo-patológico dos tecidos moles curetados junto aos dentes, quando do tratamento periodontal ou exodontia, visando um correto diagnóstico, evitando assim tratamentos inadequados.

O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico e realizar uma discussão sobre as características clínicas, radiográficas e histopatológicas, assim como o diagnóstico, prognóstico e os possíveis tratamentos da Histiocitose de Células de Langerhans.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente F. L. A., 4 anos de idade, gênero masculino, natural de Araguaína, Tocantins, foi encaminhado ao Ambulatório do Hospital Universitário acompanhado da mãe. Durante a anamnese, foi relatado "queda prematura dos dentes".

Exame Clínico

Foi observado lesões ulceradas em couro cabeludo e palma das mãos (figura 1), exoftalmia (figura 2), deformações crânio-faciais e pouco desenvolvimento para a idade.

Foi constatado doença periodontal avançada (figura 3), com perda de elementos dentários decíduos, tumefação gengival (figura 4) e grande mobilidade nos molares restantes.

Foram observadas lesões cáries ativas nas faces vestibulares dos incisivos superiores (figura 3) e presença de intensa halitose.

Exame Radiográfico

As radiografias crânio-faciais mostraram lesões osteolíticas em osso frontal (figura 5), em corpo da mandíbula e maxila (figura 6).

Radiografias de fêmur evidenciaram linhas escleróticas compatíveis com parada de crescimento ósseo (figura 7).

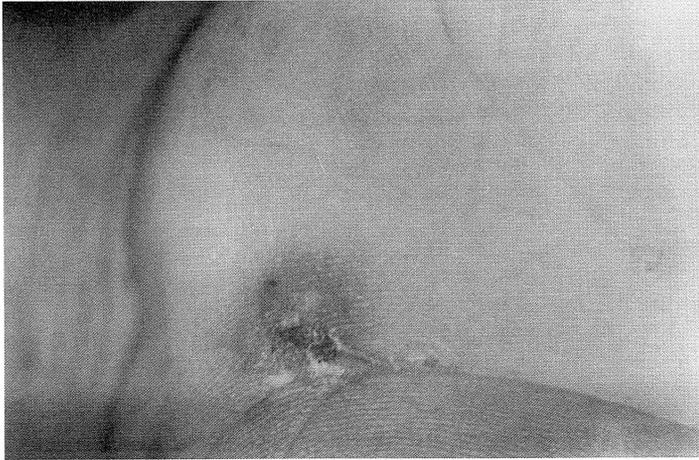


Fig. 1: Lesão ulcerada na mão



Fig. 2: Exoftalmia



Fig. 3: Doença periodontal avançada com exposição radicular



Fig. 4: Tumeção gengival e perda precoce de dentes decíduos

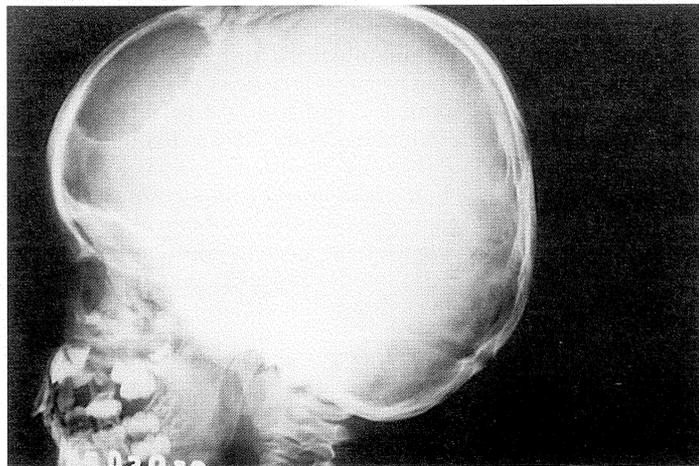


Fig. 5: Ampla lesão osteolítica em “saca-bocado” no osso frontal

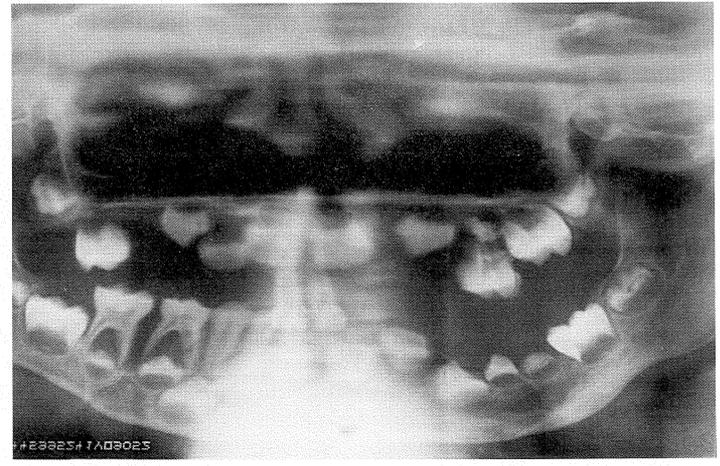


Fig. 6: Osteólise em maxila e corpo de mandíbula

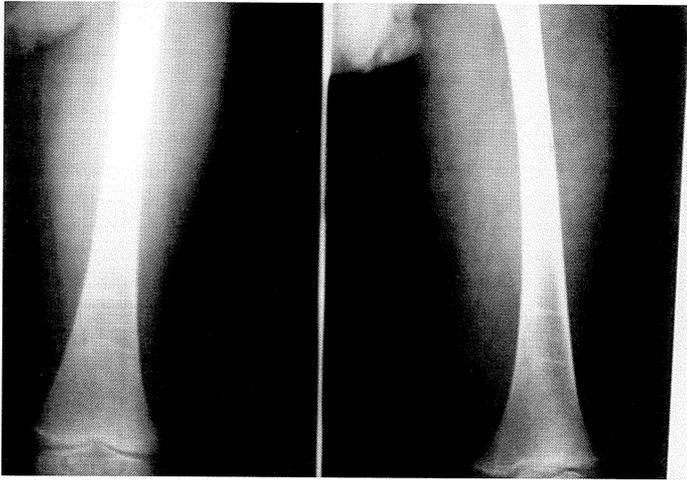


Fig. 7: Linhas de parada de crescimento ósseo

Diagnóstico Histopatológico

Biópsia de tecido gengival foi realizada e encaminhada ao Laboratório de Patologia Bucal da USP-SP, cujos resultados histopatológico (figura 8) e imunohistoquímico (figura 9) comprovaram tratar-se de “Doença das Células de Langerhans”.

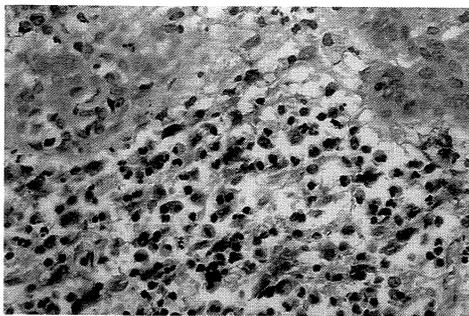


Fig. 9: Histiócitos positivos para S100

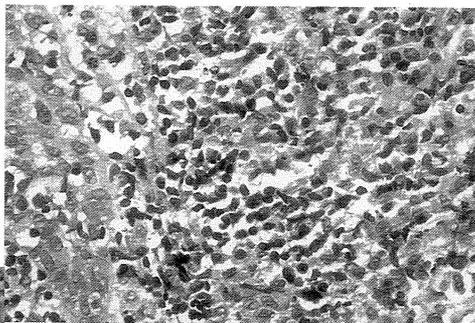


Fig. 8: Infiltrado de histiócitos de Langerhans e eosinófilos

Tratamento

O paciente tem sido submetido à exodontias dos elementos mais comprometidos seguidas de curetagens alveolares e encontra-se em fase de avaliação pela equipe médica do Hospital.

Discussão e Conclusão

A Histiocitose de Células de Langerhans, anteriormente referida como Histiocitose X, pode apresentar-se sob três formas distintas: doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian e Granuloma Eosinofílico, todas caracterizadas por uma mesma proliferação celular, constituída de eosinófilos e um tipo especial de histiócito, denominado célula de Langerhans.

Diversos autores (SEDANO et al., 1969; ISHII et al., 1992; YOSHIKAWA et

al., 1993; CASTRO, 2000; ASTER; KUMAR, 2000) denominam a forma benigna dessa histiocitose como granuloma eosinofílico do osso e admitem que pode haver uma forma monostótica e outra poliestótica. O caso presente enquadrar-se na forma poliestótica, uma vez que houve acometimento da região posterior de maxila e mandíbula, osso frontal e fêmur (SEDANO et al., 1969; YOSHIKAWA et al., 1993).

Na cavidade bucal, o granuloma eosinofílico manifesta-se clinicamente através de lesões ulcerativas, hiperplasia gengival, abalamento e perda prematura dos dentes (SHAFFER et al., 1987; ISHII et al., 1992; CAWSON, 1997; BARROS; BARROS 2000). No caso clínico apresentado, além dessas manifestações, a criança apresentou ainda erupção precoce de dentes per-

manentes, cárie rampante e reabsorções radiculares precoces, além de intensa halitose (BARROS; BARROS 2000).

O granuloma eosinofílico pode evoluir para a forma disseminada crônica da doença de Hand-Schüller-Christian, com envolvimento da região retroorbitária, provocando o aparecimento de exoftalmia (BARROS; BARROS, 2000); da região hipofisária, produzindo diabetes insípido; da pele, provocando dermatites seborréicas. Podem ainda ocorrer otites, nanismo e infantilismo (TOMMASI, 2002), além de comprometimento visceral (SHAFFER et al., 1987; CAWSON, 1997). Alguns aspectos observados no paciente em questão, sugerem uma evolução para a forma disseminada crônica, como a presença de lesões ulceradas na mão e em couro cabeludo, além de discreta exoftalmia unilateral.

Radiograficamente, o granuloma eosinofílico apresenta lesões radiotransparentes isoladas ou múltiplas, centrais ou periapicais, podendo ser acompanhadas de envolvimento ósseo em qualquer parte do esqueleto (STEWART, 2000). Em mandíbula e maxila, a acentuada perda óssea parece deixar os dentes “flutuando” (ISHII et al., 1992). No caso relatado, estes aspectos foram encontrados de forma expressiva em mandíbula e maxila, acompanhados de ampla lesão em osso frontal e linhas escleróticas horizontais em fêmur, compatíveis com parada de crescimento ósseo.

O diagnóstico laboratorial da Histiocitose X baseia-se no exame histopatológico em que observa-se proliferações celulares constituídas de eosinófilos e histiócitos, com citoplasma amplo e claro (SOUZA et al., 1992/1993), cuja caracterização imunohistoquímica pode ser feita através da positividade para CD4, proteína S100, CD1a, HLA-DR e PNA (ORNVOLD et al., 1990). No caso presente optou-se pelo exame histopatológico cujas células apresentaram as características já descritas e por exame imunohistoquímico para evidenciar CD4 e proteína S100, ambos com resultado positivo.

Conclui-se que é importante alertar os cirurgiões-dentistas sobre a relevância de diagnosticar precocemente esta doença, cujas manifestações podem ter seu início na cavidade bucal.

ABSTRACT

The aim of this study is to describe a clinical case on the Histiocytosis of Langerhans' cell that affected a child and whose oral manifestations were the first ones, which led to the former diagnostic

hypothesis toward an eosinophilic granuloma in its multifocal form. These aspects of the disease are currently named chronic localized form of the Langerhans' cell histiocytosis.

The final diagnosis was reached through an ordered sequence of clinical radiographic, histopathological and immunohistochemical examinations.

KEYWORDS

Histiocytosis X. Eosinophilic Granuloma. Langerhans cell.

REFERÊNCIAS

- ALLEGRA, F.; GENNARI, P. U. As Neoplasias da Mucosa Bucal. In: _____. **As Doenças da Mucosa Bucal**. São Paulo: Santos, 2000. Cap. 14, p.171-209.
- ASTER, J.; KUMAR, V. Leucócitos, Linfonodos, Baço e Timo. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 15, p. 580-625.
- BARROS, R. M. G.; BARROS, E. G. Histiocitose de Células de Langerhans: Revisão da Literatura, Apresentação de um Caso Clínico-Radiográfico, Histopatológico e suas Complicações. **J. Bras. Odontoped. Odonto. Bebê**, Curitiba, v. 3, n. 14, p. 286-290, 2000.
- BORAKS, S. Semiologia e Alterações dos Ossos Maxilares. In: _____. **Diagnóstico Bucal**. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. Cap. 13, p. 255-323.
- CASTRO, A. L.; Úlceras Buciais. In: _____. **Estomatologia**. 3.ed. São Paulo: Santos, 2000. Cap. 7, p. 118-128.
- CAWSON, R. A.. Tumores Não-Odontogênicos e Lesões Ósseas que Simulam Tumores. In: CAWSON, R. A. **Atlas Colorido de Enfermidades da Boca: Correlações Clínicas e Patológicas**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1997. Cap. 7, p. 7.1-7.18.
- CUTLER, L. S.; KRUTCHKOFF, D. An Ultrastructural Study of Eosinophilic Granuloma. The Langerhans Cell – Its Role in Histogenesis and Diagnosis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St.Louis, v. 44, no. 2, p. 246-252, 1977.
- EVESON, J. W.; SCULLY, C. Osso. In: _____. **Atlas Colorido de Patologia Bucal**. São Paulo: Artes Médicas, 1995. Cap. 7, p.53-59.
- HARTMAN, K. S.; COLONEL, L. Histiocytosis X: A Review of 114 Cases with Oral Involvement. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St.Louis, v. 49, no. 1, p. 38-54, 1980.
- ISHII, T. et al. A Case of Eosinophilic Granuloma Arising in the Mandible. **J. Nihon Univ. Sch. Dent.**, Tokyo, v. 34, p. 123-130, 1992.
- NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; WHITE, D. K. Distúrbios do Osso. In: _____. **Atlas Colorido de Patologia Oral Clínica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap. 11, p. 333-380.
- ORNVOLD, K.; RALFKIAER, E.; CARSTENSEN, H. Immunohistochemical Study of the Abnormal Cells in Langerhans Cell Histiocytosis (Histiocytosis X). **Virchows Archiv. Patol. Anat.**, Berlin, v. 416, p. 403-410, 1990.
- RANEY, J. R.; D'ANGIO, G. J. Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X): Experience at the children's Hospital of Philadelphia. **Med. Ped. Oncol.**, New York, v. 17, p. 20-28, 1989.
- SEDANO, H. O. et al. Histiocytosis X. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 27, no. 6, p. 760-771, 1969.
- SHAFFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. Manifestações Buciais das Doenças Metabólicas. In: _____. **Tratado de Patologia Bucal**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. Cap. 12, p. 570-622.
- SOUZA, A. P. M. et al. Histiocitose de Células de Langerhans: Relato de um Caso. **Rev. Fac. Odontol. Univ. Fed. Bahia**, Salvador, v. 16-17, p. 83-87, 1996/1997.
- SOUZA, L. B. et al. Histiocitose de Células de Langerhans. **Rev. Fac. Odontol. Univ. Fed. Bahia**, Salvador, v. 12-13, p. 139-146, jan./dez 1992/1993.
- STEWART, J. C. B. Tumores Benignos Não-Odontogênicos In: REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia Bucal: Correlações Clinicopatológicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 12, p. 321-341.
- TOMMASI, M. H. M. Manifestações Buciais de Doenças Sistêmicas. In: TOMMASI, A. F. **Diagnóstico em Patologia Bucal**. 3.ed. São Paulo: Pancast, 2002. Cap. 28, p. 463-493.
- WALDRON, C. A. Patologia Óssea. In: NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. Cap. 14, p. 431-480.
- YOSHIKAWA, F. et al. Solitary Eosinophilic Granuloma of Bone Occurring in the Buccal Mucosa: Report of a Case. **J. Osaka Univ. Dent. Sch.**, Tokyo, v. 33, p. 9-13, 1993.

Recebido: 03 de fevereiro/2004
Aceito: 21 de junho de 2004

Endereços para correspondência:

Alline Jesuino de Oliveira
Endereço Residencial:
Rua Buenos Aires nº 135 – Setor Anhanguera - Araguaína-TO – CEP.: 77817-530 – Telefone: (63) 421-1568
Celular: (63) 9981-4345

Endereço Comercial:

Rua José de Brito Soares nº 1.180 – Setor Anhanguera – Araguaína – TO.
Telefone (63) 414-1720
e-mail: allinej@uol.com.br