

Histiocitose de Células de Langerhans

F. Trancoso Vaz *, J. Cabral *, M. Bernardo *, F. Costa e Silva *, J. Rodrigues *, S. Teixeira *, S. Aparício #

* Serviço de Oftalmologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

RESUMO

Os autores apresentam, a propósito de um caso clínico, uma revisão bibliográfica sobre a forma unifocal de histiocitose de células de Langerhans localizada à órbita. Realçam as suas principais características epidemiológicas, clinicopatológicas, a sua marcha diagnóstica e as suas diferentes abordagens terapêuticas.

ABSTRACT

The authors presents a brief bibliographic review of unifocal Langerhans cell histiocytosis of the orbit. A case is reported. Epidemiologic, clinicopathologic and radiologic features are discussed.

Palavras Chave: Células de Langerhans, sistema fagocítico mononuclear, histiocitose, granuloma eosinófilo, grânulos de Birbeck.

Key words: Langerhans cell, mononuclear phagocytic system, histiocytosis, eosinophilic granuloma, Birbeck granules.

Introdução

Histiocitose das células de Langerhans é o termo actualmente utilizado para caracterizar um grupo de doenças anteriormente designadas por histiocitose X.

Lichtenstein¹, em 1953, sugeriu que as diferentes entidades clínicas - granuloma eosinófilo, doença de Hand-Schuller-Christian, e a doença de Letterer-Siwe - corresponderiam a diferentes manifestações de uma mesma doença, representando graus diferentes de gravidade e de extensão aos diferentes órgãos. Designou-as por histiocitose X para realçar o diminuto conhecimento da sua etiopatogenia.

Em 1973, Nezelof *et al*² identificaram como célula responsável por esta enfermidade, a célula de Langerhans, descrevendo este

processo patológico como o resultado de uma proliferação inapropriada, e subsequente infiltração dos tecidos, por células histiocitárias morfológica e imunologicamente semelhantes às células de Langerhans.

Os critérios para diagnóstico desta patologia foram definidos pela Histiocyte Society em 1987³ e revistos em 1997⁴.

Células Histiocitárias

O sistema fagocítico mononuclear é constituído por dois tipos principais de células, designadas genericamente por histiócitos: os macrófagos e as células dendríticas⁵. Têm como função: 1) fagocitar e destruir agentes patogénicos; 2) processar e apresentar anti-

génios aos linfócitos; 3) participar na reparação dos tecidos e sua manutenção, e 4) provavelmente participar também no processo de vigilância tumoral. Quase todos os histiócitos, bem como os monócitos e outros elementos celulares sanguíneos, derivam de uma *stem cell* hematopoiética comum⁵. As células dendríticas e os monócitos partilham um progenitor comum Colony Forming Unity (CFU) - cél. dendrítica/monócito, que por sua vez deriva da *stem cell* mielóide. A combinação e sequência adequada de citocinas permitirá a sua diferenciação nas diferentes linhagens celulares⁶: CFU-monócito e CFU-célula dendrítica, que originam respectivamente o monócito e célula dendrítica. Os monócitos fixos nos tecidos (macrófagos) apresentam características fenotípicas específicas desse mesmo tecido em que se encontram, ex. células de Kupfer no fígado e osteoclastos no osso. Existem vias de diferenciação celular alternativas, como seja a formação de células dendríticas a partir de monócitos ou macrófagos, contudo a sua relevância fisiológica não se encontra totalmente esclarecida.

Embora, quer o macrófago quer a célula dendrítica sejam capazes de fagocitar e processar/apresentar antigénios, a eficácia relativa de cada uma destas funções difere consoante a célula em questão formando um *continuum*. Os macrófagos têm uma função predominantemente fagocítica, e as células dendríticas (que incluem as células pre-Langerhans, células de Langerhans e células dendríticas interdigitadas) constituem potentes células apresentadoras de antigénios.

Histiocitose de Células de Langerhans

A histiocitose de células de Langerhans é uma perturbação proliferativa benigna pouco comum (4/1.000.000 casos por ano)⁵, de etiopatogenia desconhecida, evolução imprevisível, e que pode atingir qualquer órgão mas mais frequentemente afecta o osso, pele e gânglios linfáticos. Pode surgir de uma forma unifocal (granuloma eosinófilo), multifocal (doença de Hand-Schuller-Christian) ou

disseminada (síndrome de Letterer-Siwe). Não existem diferenças histopatológicas entre a forma localizada ou as variantes multifocal / disseminada^{6,7,10}. Afecta sobretudo crianças apresentando um pico de incidência entre os 1 - 4 anos de idade. Parece afectar mais o sexo masculino^{13,14}, embora outros estudos refiram não existir predominância de nenhum dos sexos¹².

Destes diferentes padrões anatomoclínicos interessa-nos do ponto de vista oftalmológico a forma unifocal - granuloma eosinófilo - por poder afectar a órbita em 23%⁸ dos casos. Representa aproximadamente 1 % da patologia tumoral da órbita^{9,10}. Surge mais frequentemente como uma lesão óssea solitária¹¹ apresentando como localização preferencial a região superotemporal do rebordo orbitário⁸.

Caso clínico

Criança de 4 anos de idade, sexo feminino, raça caucasiana que recorre à urgência de oftalmologia, por tumefacção de aparecimento insidioso na porção superotemporal do rebordo orbitário direito, com um mês de evolução, e que condicionava uma ptose palpebral. Não apresentava outras manifestações clínicas, nem história de traumatismo ou outros antecedentes.

Observação

Tumefacção com a referida localização, condicionando ptose e desvio inferior e nasal do olho direito. Não apresentava sinais inflamatórios. (Fig. 1)

Ambos os olhos

Acuidades visuais, sem correcção, de 10/10 ODE. Pupilas isocóricas com reflexos mantidos. Movimentos oculomotores, biomicroscopia e fundoscopia sem alterações.

Palpação

Massa que apresentava uma consistência dura, não dolorosa à palpação, não pulsátil ou redutível e com dimensões aproximadas de 1,5 x 1,5 cm.



Fig. 1 – Aspecto clínico inicial. Massa superotemporal, com desvio inferior e nasal do olho direito.

Imagiologia

A tomografia computadorizada (TC) revelou a existência de uma lesão localizada no quadrante súpero-externo da órbita que apresentava características expansivas com remodelação e erosão do osso adjacente. (Fig. 2 e 3)

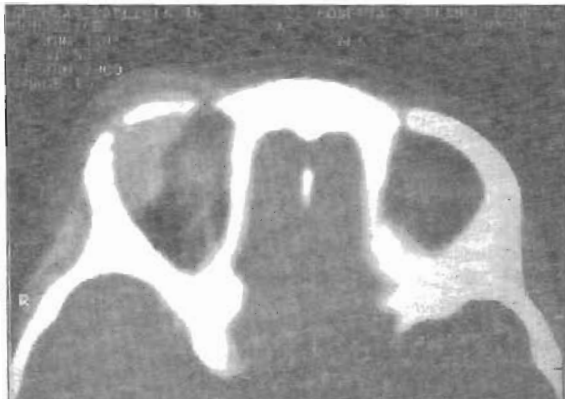


Fig. 2 e 3 – Lesão expansiva e osteolítica no quadrante súpero-temporal da órbita direita.

Anatomia Patológica

Realizou-se orbitomia exploradora. Removeram-se vários fragmentos castanho-amarelados com um diâmetro máximo de 0,2 cm. Identificou-se, em microscopia óptica (Fig. 4), agregados celulares mistos constituídos por células pálidas com núcleo reniforme ou ovóide, células gigantes multinucleadas, agregados de eosinófilos sobretudo associados a áreas de necrose, alguns linfócitos e polimorfonucleados, e raros plasmócitos. Positividade para a proteína S100 (Fig. 5), e para o antígeno CD1 (Fig. 6), em células mononucleares tipo histiocitário. Marcadores para linfócitos T e B negativos.

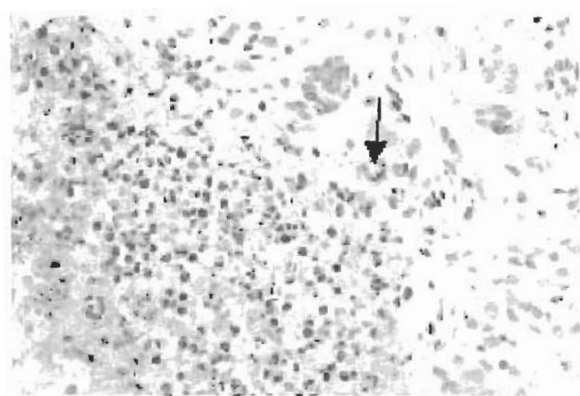


Fig. 4 – Microscopia óptica (H.E.). Seta identifica célula com núcleo reniforme. Observam-se também múltiplos eosinófilos.

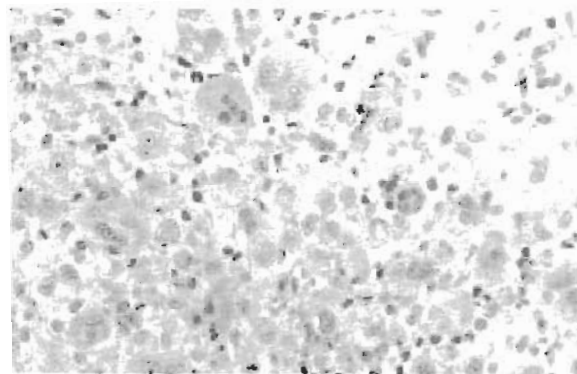


Fig. 5 – Positividade para proteína S100.

A microscopia electrónica (Figs. 7 e 8) revelou a existência de células com aspectos nuclear e citoplasmático compatíveis com os das células de Langerhans, bem como a existência, em algumas das referidas células, de grânulos citoplasmático - grânulos de Birbeck.

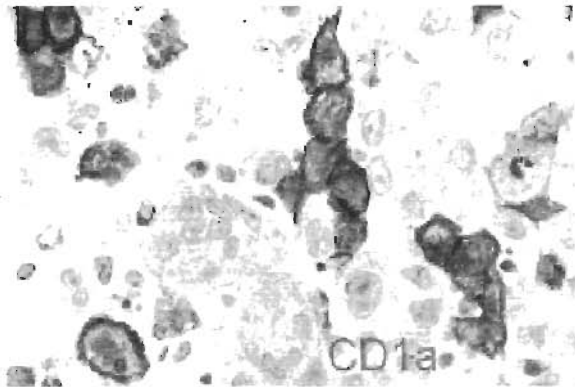
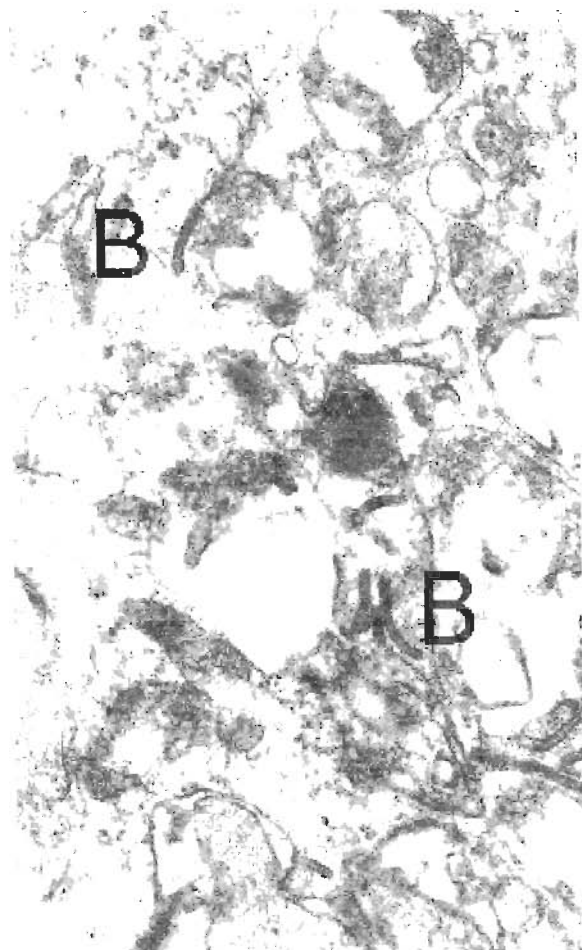


Fig. 6 – Marcação de células histiocitárias com o antigénio CD1a.



Grânulo de Birbeck

Figs. 7 e 8 – Microscopia electrónica 15x2 e 50x2. Observam-se grânulos de Birbeck .

Outros Exames

Para despiste sistémico, de outras lesões de histiocitose, realizaram-se os seguintes exames complementares:

- Bioquímica, hemograma, provas de coagulação e urina II: sem alterações.
- Biópsia aspirativa da medula: sem alterações.
- Cintigrafia óssea (HDMP99mTC) : lesão hiperfixante localizada à órbita direita. (Fig. 9)

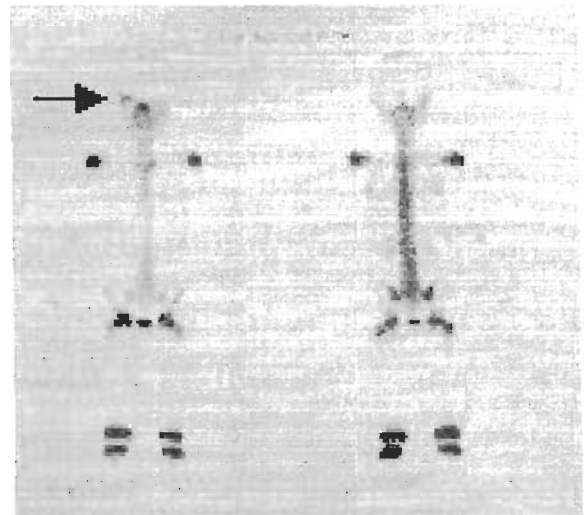


Fig. 9 – Cintigrafia óssea que revela uma única zona hiperfixante localizada à órbita direita.

Diagnóstico

Conclui-se assim estar perante uma forma unifocal de histiocitose das células de Langerhans localizada à órbita direita.

Terapêutica e Seguimento

Iniciou terapêutica com prednisona oral (40 mg/m²) durante 6 semanas, tendo-se observado uma regressão clínica (Fig. 10) e imagiológica (Fig. 11 e 12) em apenas 4 meses.



Fig. 10 – Regressão clínica após corticoterapia.

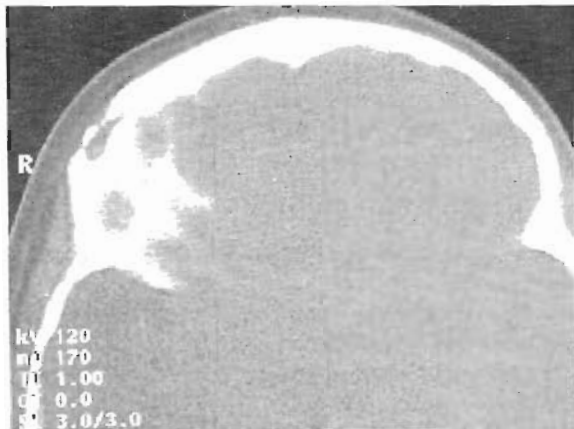


Fig. 11 – Formação de novo tecido ósseo na zona anteriormente afectada pela lesão. Reacção hiperostótica.



Fig. 12 – Reconstrução tridimensional por tratamento helicoidal de imagens obtidas por TAC. Observa-se uma nova formação de osso.

Discussão

O diagnóstico desta patologia - forma unifocal de histiocitose das células de Langerhans - baseou-se no aparecimento subagudo de uma tumefacção localizada tipicamente na porção superotemporal do rebordo orbitário, numa criança sem outras manifestações clínicas ou antecedentes, e que apresentava na TC uma lesão expansiva e osteolítica. O exame histopatológico revelou tratar-se de uma lesão proliferativa histiocitária com características, à microscopia óptica e electrónica, sugestivas de se tratar de células de Langerhans, mostrando inclusivamente característica positividade para a proteína S100, e antígeno CD1, bem como presença em alguma dessas células de grânulos de Birbeck.

Conclusão

As lesões ósseas estão presentes em quase todos os casos de histiocitose das células de Langerhans, seja na forma isolada ou multissistémica. Existe uma certa predilecção para medulas ósseas hematopoieticamente activas. Os ossos do crânio são dos mais frequentemente envolvidos ⁶, em particular o osso frontal (parede superior, ou superolateral, da órbita numa posição predominantemente anterior) ⁸.

O diagnóstico confirma-se pelo exame histopatológico, ou citologia aspirativa. As células de Langerhans exprimem, para além de outros antígenos, o antígeno CD1, e possuem vesículas pentalaminares designadas grânulos de Birbeck. Estes grânulos, e o CD1 são os marcadores mais específicos para a histiocitose das células de Langerhans ¹⁷. A função e origem destas inclusões citoplasmáticas em forma de raquete, ou bastonete, continuam ainda hoje por esclarecer. Alguns autores julgam poder estar relacionada com algum passo da via de processamento de antígenos ⁵. O número de células histiocitárias, com grânulos de Birbeck, varia de 2 a 69 % ⁶. O CD101 é um novo marcador fenotípico, que pode ser útil quando usado em combinação

com outros marcadores para o diagnóstico desta patologia¹⁵.

Lesões ósseas focais respondem geralmente bem à corticoterapia, curetagem ou à radioterapia com baixas doses. Estas lesões podem também curar espontaneamente após biópsia¹⁸. Nestes casos é provável que uma pequena quantidade de perturbação mecânica seja o suficiente para induzir a sua regressão, sem que se faça qualquer outro tipo de tratamento¹⁹. O prognóstico é geralmente bom nos casos unifocais.

Bibliografia

1. LICHTENSTEIN L.: «Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity» Arch Pathol 56: 84, 1953.
2. NEZELOF C., BASSET F., ROUSSEAU M.F.: «Histiocytosis X: histogenetic arguments for a Langerhans cell origin» Biomedicine 18: 365-371, 1973.
3. WRITING GROUP OF THE HISTIOCYTE SOCIETY: Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1: 208-209, 1987.
4. FAVARA B.E., FELLER A.C., PAULI M, *et al.*: «The WHO committee on histiocytic/ reticulum cell proliferations: reclassification working group of the histiocyte society» Med Pediatr Oncol 29: 157-166, 1997.
5. HUANG F., ARCECI R.: 'The histiocytoses of infancy' Semin Perinatol 23(4): 319-331, August 1999.
6. SCHMITZ L., FAVARA B.E.: «Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis» Hematol Oncol Clin North Am 12 (2): 221-246, 1998.
7. MCLEAN I., BURNIER M., ZIMMERMAN L., JAKOBIEC F.: «Unifocal and multifocal eosinophilic granuloma (Langerhans cell histiocytosis)» in Atlas of Tumor Pathology Eds. Armed Forces Institute of Pathology, p. 284-285, 1994.
8. HIDAYAT A. A., MAFEE M.F., LAVER N.V., NOUJAIM S.: «Langerhans» cell histiocytosis and juvenil xanthogranuloma of the orbit - clinicopathologic, CT, and MR imaging features' Radiol Clin North Am 36(6): 1229-1240 xii, Nov. 1998.
9. J.P. ADENIS, G. BATTAGLIA, M.P. BONCOEUR-MARTEL, J.R. VIGNES, J.J. MOREAU: «Histiocytose X de l'orbite» in J.P.: Adenis, S. Morax (eds) Pathologie orbito-palpébrale., Société Française d'Ophthalmologie, Masson, p. 542-549, 1998.
10. DUANE'S OPHTHALMOLOGY: «Unifocal and multifocal eosinophilic granuloma: histiocytosis X.» CD 1999.
11. SHIELDS J., SHIELDS C.: «Langerhan's cell histiocytosis (eosinophilic granuloma)» in Atlas of orbit tumors ed. Lippincott Williams & Wilkins, p. 156-9, 1999.
12. HOWARTH D.M., GILCHRIST G.S., MULLAN B.P., WISEMAN G.A., EDMONSON J.H., SCHOMBERG P.J.: «Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management and outcome» Cancer 85(10): 2278-2290, May 1999.
13. LABORWIT S.E., KARESH J.W., HIRCHBEIN M.J., ANKER S.R.: «Multifocal Langerhans' cell histiocytosis involving the orbit' J Pediatr Ophthalmol Strabismus 35(4): 234-6, Aug 1998.
14. JORDAN D.R., McDONALD H., NOEL L., NIZALIK E.: «Eosinophilic granuloma» Arch Ophthalmol 111: 134-5, 1993.
15. BOULOC A., BOULLAND M.L., GEISSMANN F., FRAITAG S., ANDRY P., TEILLAC D., BENSUSSAN A., REVUZ J., BOUMSELL L., WECHSLER J., BAGOT M.: «CD101 expression by Langerhans cell histiocytosis cells» Histopathology 36(3): 229-232, Mar 2000.
16. FELDMAN R.B., MOORE D.M., HOOD I.H., HILES D.A., ROMANO P.E.: «Solitary eosinophilic granuloma of the lateral orbit wall» AM J Ophthalmol 100: 318-323, 1985.
17. GEISSMANN F., THOMAS C.: «Données actuelles sur la clinique, la physiopathologie, et le traitement de l'histiocytose langerhansienne (histiocytose X)» Arch Pédiatr 6(2): 414-416, 1999.
18. GLOVER A.T., GROVE A.S.: «Eosinophilic granuloma of the orbit with spontaneous healing» Ophthalmol 94(8) 1008-1012, 1987.
19. SMITH J.H., FULTON L., O'BRIEN J.M.: «Spontaneous regression of orbital Langerhans cell granulomatosis in a three-year-old girl» Am J Ophthalmol 128 (1): 119-121, 1999.