

Doença das células de Langerhans: revisão da literatura

Langerhans' cell disease: literature review

Maria Ivete Bolzan Rockenbach*

Karen Cherubini**

Elaine Bauer Veeck***

Resumo

Os autores fazem uma revisão da literatura sobre a doença das células de Langerhans, também conhecida como "histiocitose idiopática" e, anteriormente, denominada "histiocitose X". A doença possui três formas clínicas distintas: a) granuloma eosinofílico, que é a sua manifestação mais frequente e mais leve, considerada como a forma crônica localizada; b) doença de Hand-Schüller-Christian, que constitui a forma crônica disseminada, caracterizada por uma tríade de sintomas que inclui exoftalmia, diabete insípido e lesões osteolíticas no crânio; c) doença de Letterer-Siwe, que constitui a forma aguda disseminada, acometendo crianças e recém-nascidos. A doença das células de Langerhans é uma entidade incomum, porém seus aspectos clínicos e radiográficos podem ser confundidos com alterações bastante comuns na clínica odontológica, como granulomas periapicais, cistos periapicais e doença periodontal. Como as manifestações orais são freqüentes nessa doença, torna-se importante para o cirurgião-dentista conhecer suas características e incluí-las no diagnóstico diferencial das lesões que acometem a cavidade bucal.

Palavras-chave: doença das células de Langerhans, histiocitose idiopática, granuloma eosinofílico, síndrome de Hand-Schüller-Christian, síndrome de Letterer-Siwe.

Introdução

Lichtenstein, em 1953, introduziu o termo "histiocitose X" para nomear um grupo de enfermidades, sugerindo que deveriam ser consideradas como entidade única, em razão de suas características histopatológicas semelhantes e da possibilidade de transformação de uma doença em outra. A terminologia atual compreende as denominações "histiocitose idiopática", histiocitose das células de Langerhans e "granuloma das células de Langerhans", em virtude da similaridade ultraestrutural e imuno-histoquímica entre as células proliferativas dessa doença e as células de Langerhans que geralmente estão presentes na epiderme e na mucosa (ÜNLÜ et al., 1997; RAPP e MOTTA, 2000).

Tradicionalmente, a denominação "histiocitose X" tem sido empregada para designar três distúrbios com aspectos microscópicos semelhantes, porém clinicamente distintos. O granuloma eosinofílico inclui lesões ósseas solitárias ou múltiplas, mas não possui envolvimento visceral; na síndrome de Hand-Schüller-Christian ocorre uma doença crônica disseminada, envolvendo ossos, pele e vísceras, ao passo que a síndrome de Letterer-Siwe é uma

doença disseminada aguda com envolvimento cutâneo, visceral e da medula óssea que acomete principalmente recém-nascidos (STEWART, 1991; WALDRON, 1998). Atualmente, a maioria dos autores considera a doença das células de Langerhans como uma desordem única, uma vez que a sobreposição de suas três formas clínicas é considerável (LONGAKER et al., 1994). A doença é incomum, no entanto seus aspectos clínicos e radiográficos podem ser confundidos com alterações bastante freqüentes na clínica odontológica. Portanto, é necessário conhecer suas características a fim de incluí-las no diagnóstico diferencial de lesões, como granulomas, cistos periapicais e doença periodontal, principalmente aquelas periodontites em estágio mais avançado e as de instalação precoce.

Etiopatogenia

As células de Langerhans são células dendríticas derivadas da medula óssea e situadas suprabasalmente na maior parte dos epitélios escamosos estratificados, como a epiderme e o epitélio da mucosa oral. Agem como apresentadoras de antígeno durante a indução das respostas do sistema imunológico e estima-se que sua

* Aluna do Programa de Pós-Graduação - Doutorado em Estomatologia - Faculdade de Odontologia (PUCRS).

** Professora do Programa de Pós-Graduação em Estomatologia - Faculdade de Odontologia (PUCRS), Doutora em Estomatologia (PUCRS).

*** Professora Titular de Radiologia Odontológica - Faculdade de Odontologia (PUCRS), Doutora em Estomatologia (PUCRS).

Recebido: 30.01.2004 Aceito: 12.07.2004

proliferação anormal leve à ocorrência da doença (LOMBARDI, HAUSER e BUDTZ-JÖRGENSEN, 1993).

A doença das células de Langerhans é considerada uma condição não neoplásica de origem desconhecida. A prolongada sobrevida dos pacientes afasta a possibilidade de processo neoplásico maligno, levantando a hipótese de um processo reativo ou auto-imune. Atualmente, tem-se sugerido também que seja um processo clonal desenvolvido sob a influência do fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), da interleucina-3 e do fator de necrose tumoral α (KESSLER et al., 2001).

A compreensão das causas e mecanismos responsáveis pela doença das células de Langerhans ainda constitui um desafio. A combinação de achados ultra-estruturais e de imuno-histoquímica contribuiu grandemente para o conceito atual da doença e sua classificação, no entanto esses estudos não serviram, até agora, para aperfeiçoar seu tratamento (NEZELOF e BASSET, 1998).

Características clínicas

Embora a causa e a patogênese da doença das células de Langerhans permaneçam desconhecidas, seu curso clínico já está bem descrito (BHASKAR, WHITE, e BAUGHMAN, 1993). De acordo com Shirley e Thornton (2000), a apresentação clínica da doença depende da localização das lesões, do número de áreas envolvidas e do comprometimento da função do órgão afetado. As lesões ósseas são freqüentes e manifestam-se radiograficamente como áreas líticas; já as cutâneas são papulares, ao passo que o aumento de volume é a lesão oral mais comum.

O granuloma eosinofílico é a forma mais leve e mais freqüentemente relatada da doença, constitui o tipo crônico localizado e caracteriza-se por lesões ósseas, únicas ou múltiplas, que acometem crianças e adultos jovens. Qualquer osso pode ser afetado, e as lesões podem regredir espontaneamente (STEWART, 1991; RAPP e MOTTA, 2000). O granu-

loma eosinofílico solitário afeta, sobretudo, o crânio, as vértebras e a pelve, sendo os ossos maxilares sítios incomuns para a doença. A dor é uma queixa muito comum e o envolvimento dos tecidos periodontais pode sugerir doença periodontal avançada, especialmente quando há exposição de raízes dentárias (YU et al., 1995; SAUNDERS et al., 1998).

A doença de Hand-Schüller-Christian constitui a forma crônica disseminada, caracterizada por uma tríade de sintomas que inclui exoftalmia, diabete insípido e lesões osteolíticas no crânio. Conforme Wood, Goaz e Jacobs (1997), esta tríade não está sempre presente porque as manifestações dependem da localização das proliferações celulares. Sinais sistêmicos como febre, dermatite, otite, mastoidite e infecção respiratória do trato superior são freqüentes; também podem ocorrer linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. O envolvimento oral é caracterizado por aumento de volume e sangramento gengival, bolsas periodontais profundas, perda óssea alveolar e mobilidade dentária, assemelhando-se à periodontite. Os primeiros sinais da doença manifestam-se durante a infância (STEWART, 1991; RAPP e MOTTA, 2000) e, embora a queixa mais comum seja de otite média crônica, as perdas dentárias podem ser o sinal inicial (WOOD, GOAZ e JACOBS 1997).

A doença de Letterer-Siwe constitui a forma aguda disseminada que acomete crianças e recém-nascidos e caracteriza-se por lesões cutâneas, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, bem como lesões no crânio, nos ossos longos e na mandíbula. As lesões mandibulares exibem imagem radiolúcida definida que pode simular periodontite juvenil ou doença periodontal severa (MOGHADAM, SEADI e GIER, 1991; STEWART, 1991; RAPP e MOTTA, 2000). De acordo com Wood, Goaz e Jacobs (1997), quando as lesões ósseas são muito extensas, ocorre pancitopenia, pois as massas, representadas pela proliferação das células de Langerhans, substituem a medula hematopoiética.

Por outro lado, em função da sobreposição das características clínicas, tem sido difícil classificar muitos pacientes numa das três designações clássicas. A tríade Hand-Schüller-Christian, com lesões ósseas, exoftalmia e diabete insípido, acomete um pequeno número de pacientes. A doença de Letterer-Siwe ainda gera muita controvérsia, pois parece mais provável que represente um processo neoplásico maligno. Com base nessas constatações, alguns autores acreditam que essa classificação clínica não deveria mais ser empregada (STEWART, 1991; WALDRON, 1998).

Embora muito mais freqüente em crianças e jovens, Cleveland et al. (1996) relataram dois casos em que os pacientes acometidos pela doença tinham 60 e 63 anos de idade. As lesões esqueléticas podem ocorrer em qualquer osso, entretanto são mais comuns na pelve, no crânio, nos ossos longos, nas vértebras e nas costelas (STEWART, 1991; BHASKAR, WHITE e BAUGHMAN, 1993). A mandíbula é mais freqüentemente afetada que a maxila, com a maior parte das lesões ocorrendo na região de molares (BHASKAR, WHITE e BAUGHMAN, 1993; YU et al., 1995).

Vários relatos reforçam o fato de que as lesões bucais podem estar entre os sinais mais precoces e, muitas vezes, são a única manifestação da doença (ÜNLÜ et al., 1997; SHIRLEY e THORNTON, 2000). Embora as lesões ósseas estejam comumente presentes, Cleveland et al. (1996) relataram três casos em que a apresentação inicial foi uma lesão de tecido mole, sem sinais clínicos e radiográficos de destruição óssea associada. Um dos pacientes possuía várias ulcerações no palato duro e outro apresentava uma leucoplasia no vestíbulo inferior que se acreditava estar relacionada ao uso de tabaco sem fumaça. O terceiro paciente possuía lesões nodulares amareladas na gengiva superior e na prega mucovestibular, com evidência clínica e radiográfica de perda óssea periodontal na região de molares.

Particularmente intrigante é a doença congênita autocurável que afeta filhos de mães saudáveis. Constitui condição rara que surge ao nascimento ou no período neonatal, cujas lesões acometem a pele na forma de pápulas, vesículas ou nódulos, os quais desaparecem espontaneamente dentro de semanas ou meses. Longaker et al. (1994) descreveram quatro casos em que os pacientes apresentavam as lesões ao nascimento, nos quais as lesões cutâneas resolveram-se espontaneamente; porém, um teve recidiva cutânea com a idade de três meses e outro apresentou recidiva óssea aos seis meses de idade, necessitando de terapia sistêmica. Os autores enfatizam a necessidade de acompanhamento por longo tempo para evidenciação de recidivas ou da progressão da doença.

Segundo Nezelof e Basset (1998), a apresentação clínica em adultos é um pouco diferente, pois tem preferência pela localização pulmonar, raramente afeta a população negra e está claramente associada, em mais de 91% dos casos, ao tabagismo.

Características histopatológicas

A doença caracteriza-se pela proliferação de células mononucleares grandes, de coloração pálida, com citoplasma abundante e limites celulares imprecisos, que podem estar entremeadas por um número variável de eosinófilos e de outras células inflamatórias. Ainda, células gigantes multinucleadas podem ser observadas em áreas de necrose (STEWART, 1991; WALDRON, 1998).

O diagnóstico histopatológico requer análise imuno-histoquímica ou por microscopia eletrônica, pois as células de Langerhans não podem ser diferenciadas de outros histiócitos com os corantes histológicos de rotina (WALDRON, 1998). A análise histoquímica pode mostrar células positivas para HLA-DR, proteína S-100 e CD1a. A microscopia eletrônica identifica a presença de grânulos citoplasmáticos em forma de bas-

tonetes, denominados "grânulos de Birbeck", considerados marcos específicos para as células de Langerhans (RAPP e MOTTA, 2000).

Características radiográficas

Yu et al. (1995) realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de caracterizar a apresentação radiográfica da doença das células de Langerhans e tornar o diagnóstico pré-operatório mais preciso. Os padrões radiográficos descritos foram de uma lesão osteolítica ou policística, ambos encontrados tanto em jovens como em adultos. Quando em jovens, um sinal característico foi uma lesão osteolítica, com margem irregular e reação periostal contínua ou descontínua; porém, nos adultos, em razão da grande variabilidade de apresentação, foi muito difícil diferenciar essa doença de outras lesões com base nos critérios radiográficos.

Na forma crônica localizada, são observadas áreas radiolúcidas, que podem ser únicas ou múltiplas, arredondadas ou ovaladas, geralmente com margens bem definidas, mas não corticadas. A destruição da lâmina dura resulta na aparência de "dentes flutuantes" (ÜNLÜ et al., 1997). Na forma crônica disseminada, as lesões ósseas podem aparecer como áreas radiolúcidas irregulares e desiguais e tendem a coalescer. A forma aguda disseminada, por sua vez, mostra lesões em vários ossos, que se apresentam como áreas radiolúcidas múltiplas, pequenas e arredondadas, com bordas bem definidas (WOOD, GOAZ e JACOBS 1997).

Diagnóstico diferencial

Em razão da ocorrência de manifestações bucais no estágio inicial da doença e da similaridade de características clínicas e radiográficas, é necessário fazer o diagnóstico diferencial da forma localizada com várias periodontites, principalmente a periodontite de início precoce, e, também, com infecções periapicais (ÜNLÜ et al., 1997; RAPP e MOTTA, 2000).

Quando as lesões são múltiplas, pequenas e ocorrem simultaneamente em outros ossos do esqueleto, podem ser confundidas com espaços medulares, com mieloma múltiplo e com lesões metastáticas (WOOD, GOAZ e JACOBS 1997; SHIRLEY e THORNTON, 2000). Já as lesões grandes, caracterizadas por duas ou mais áreas radiolúcidas nos maxilares, sem envolvimento de outros ossos, devem ser diferenciadas de alvéolo pós-extração, cistos ou granulomas, querubismo e da síndrome de Gorlin-Goltz (WOOD, GOAZ e JACOBS 1997; SHIRLEY e THORNTON, 2000).

Chen e Peron (2000) relataram um caso de doença das células de Langerhans, na forma localizada, diagnosticado erroneamente como cisto radicular. Neste caso, a avulsão de dois elementos dentários foi seguida pela falta de cicatrização da mucosa nos alvéolos correspondentes, o que exigiu três biópsias para se estabelecer o diagnóstico definitivo. Os autores salientam que, em casos de ausência de cicatrização após exodontia, inicialmente, deve ser excluída a possibilidade de tumor maligno e, embora menos comuns, a tuberculose e a doença das células de Langerhans também constituem hipóteses diagnósticas.

Pringle et al. (1992) descreveram as características de seis lesões periapicais em que foram observados pequenos aglomerados de histiócitos, o que constitui achado incomum em cistos radiculares e granulomas periapicais. Com base nos dados de imuno-histoquímica, os autores diagnosticaram as lesões como uma forma crônica localizada da doença das células de Langerhans. Entretanto, existem dúvidas quanto ao fato de tais lesões representarem a forma crônica localizada ou uma forma mais benigna e minimamente destrutiva da doença.

O envolvimento dos dentes anteriores é muito raro e pode simular infecções dentárias, sendo, geralmente, uma característica da doença avançada. A perda prematura de dentes deciduas também tem sido associada à doença das células de Langerhans. Embora a

doença periodontal seja rara em crianças, uma periodontite de instalação precoce, com destruição óssea, pode ser associada, também, com condições como hiperparatiroidismo, síndrome de Papillon-Lefèvre, neutropenia cíclica e esclerodermia. O padrão de destruição óssea na doença das células de Langerhans é semelhante àquele que ocorre no sarcoma osteolítico, no sarcoma de Ewing, no linfoma e no neuroblastoma metastático (SHIRLEY e THORNTON, 2000).

Tratamento e prognóstico

A doença, em seu curso clínico, pode, a qualquer momento, evoluir para completa remissão ou recidivar em alguns meses ou anos após o tratamento. Na literatura são relatados vários casos de remissão espontânea (KESSLER et al., 2001).

O tratamento indicado para os casos de lesão óssea única localizada é cirúrgico, feito por meio de curetagem ou ressecção (KESSLER et al., 2001). A seleção dos dentes a serem extraídos deve ser criteriosa, restringindo-se àqueles que exibam mobilidade severa ou que estejam associados a extensas lesões ósseas (SHIRLEY e THORNTON, 2000).

A radioterapia é sugerida para lesões únicas em casos de recidiva ou quando o tratamento cirúrgico não for possível; entretanto, diante de envolvimento poliostótico, torna-se o tratamento de escolha. A dose total pode variar de 3 a 10 Gy, dependendo do local afetado e da idade do paciente (KESSLER et al., 2001).

A quimioterapia tem sido recomendada para os casos em que a lesão possui envolvimento sistêmico multifocal ou quando ocorre o desenvolvimento de uma lesão secundária a partir de lesão localizada. Têm sido sugeridas combinações de agentes citostá-

ticos, alquilantes, antimetabólitos e imunossupressores. Os regimes incluem vimblastina, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato e prednisona (MENACHES et al., 1998; SHIRLEY e THORNTON, 2000; KESSLER et al., 2001).

Para Kessler et al. (2001), é preciso enfatizar que a cura espontânea da doença das células de Langerhans é possível mesmo com envolvimento multifocal, o que deve ser levado em consideração antes de se iniciar a quimioterapia, que poderá ter muitos efeitos colaterais.

Na forma localizada da doença, o prognóstico é excelente e as lesões podem regredir, espontaneamente, dentro de um a dois anos, ao passo que, para a forma aguda disseminada, o prognóstico é sombrio, sendo fatal para a maioria dos pacientes num curto período de tempo. O prognóstico para a forma crônica disseminada é melhor do que aquele para a forma aguda, porém a morte ocorre, em alguns casos, em poucos anos (MOGHADAM, SEADI e GIER 1991; STEWART, 1991; RAPP e MOTTA, 2000).

Segundo Nezelof e Basset (1998), sabendo-se que os ossos, a pele e os pulmões são sítios normais das células de Langerhans, qualquer outra localização da doença, como, fígado ou baço, deveria ser considerada de prognóstico reservado, já que tais localizações indicam proliferação muito ativa e, provavelmente, incontrolável dessas células. Para os autores, o prognóstico deveria basear-se, especialmente, na extensão da doença, não na apresentação variável das lesões.

O controle clínico do paciente requer exames trimestrais de acompanhamento por, pelo menos, 12 a 18 meses. Recursos diagnósticos, como a tomografia computadorizada, a ultra-sonografia e a cintilografia devem ser solicitados para que possa ser excluída ou diagnosticada a progressão da doença (KESSLER et al., 2001).

Considerações finais

A doença das células de Langerhans é considerada uma desordem rara, mais freqüente no sexo masculino, acometendo, preferentemente, crianças e adultos jovens e cuja etiopatogenia permanece desconhecida. Os estudos genéticos contribuíram muito para sua classificação, porém fazem-se necessárias novas pesquisas nessa área, que busquem esclarecer a etiopatogenia da doença e otimizar seu manejo clínico, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes por ela acometidos.

Abstract

The authors present a literature review on Langerhans' cell disease, also known as idiopathic histiocytosis and previously named histiocytosis X. The disease is manifested in three distinct clinical forms: a) eosinophilic granuloma, the most frequent and mildest manifestation, considered the localized chronic form; b) Hand-Schüller-Christian syndrome, corresponding to the disseminated chronic form with a triad of symptoms which includes exophthalmos, diabetes insipidus and osteolytic skull lesions; c) Letterer-Siwe syndrome, representing the disseminated acute form which affects infants and newborns. Although Langerhans' cell disease is an unusual entity, its clinical and radiographic features may be confused with highly common lesions in dental clinics such as periapical granulomas, periapical cysts and periodontal diseases. Since oral manifestations are frequently observed in this disease, the dentist must know its features and include it in the differential diagnosis of periodontal and periapical lesions.

Key words: Langerhans' cell disease, idiopathic histiocytosis, eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian syndrome, Letterer-Siwe syndrome.

Referências

- BHASKAR, P. B.; WHITE, C. S.; BAUGHMAN, R. A. Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle: a case report and management discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 76, n. 5, p. 557-560, Nov. 1993.
- CHEN, N.; PERON, J.-M. Non cicatrisation de la muqueuse buccale après avulsion dentaire: a propos d'un cas d'histiocytose X. *Rev Stomatol Chir maxillofac*, v. 101, n. 1, p. 33-35, 2000.
- CLEVELAND, D. B. et al. Langerhan's cell histiocytosis: report of three cases with unusual oral soft tissue involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 82, n. 5, p. 541-548, Nov. 1996.
- KESSLER, P. et al. Langerhans cell granulomatosis: a case report of polyostotic manifestation in the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 30, n. 4, p. 359-361, Aug. 2001.
- LOMBARDI, T. et al. Langerhans cell: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med*, v. 22, n. 5, p. 193-202, May 1993.
- LONGAKER, M. A. et al. Congenital "self-healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*, v. 31, n. 5, p. 910-916, Nov. 1994.
- MENACHES, M. I. et al. Histiocitosis de células de Langerhans: a propósito de quatro casos. *Acta Otorrinolaring Esp*, v. 49, n. 3, p. 237-240, 1998.
- MOGHADAM, B. K. H.; SEADI, S.; GIER, R. E. Adult-onset multifocal histiocytosis X presenting as a periodontal problem. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 49, n. 4, p. 417-419, Apr. 1991.
- NEZELOF, C.; BASSET, F. Langerhans cell histiocytosis research: past, present, future. *Hematol Oncol Clin North Am*, v. 12, n. 2, p. 385-406, Apr. 1998.
- PRINGLE, G. A.; et al. Langerhans' cell histiocytosis in association with periapical granulomas and cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 74, n. 2, p. 186-192, Aug. 1992.
- RAPP, G. E.; MOTTA, A. C. F. Periodontal disease associated with Langerhans' cell histiocytosis: case report. *Braz Dent J*, v. 11, n. 1, p. 59-66, 2000.
- SAUNDERS, J. G. C. et al. Langerhans cell histiocytosis presenting as bilateral eosinophilic granulomas in the molar region of the mandible: a case report. *J Clin Periodontol*, v. 25, n. 4, p. 340-342, Apr. 1998.
- SHIRLEY, J. C. THORNTON, J. B. Oral manifestations of Langerhans' cell histiocytosis: review and report of case. *J Dent Child, Chicago*, v. 67, n. 4, p. 293-296, July/Aug; 2000.
- STEWART, J. C. B. Tumores benignos não odontogênicos. In: REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. *Patologia bucal: correlações clínico-patológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 283-285.
- ÜNLÜ, F. et al. Multifocal eosinophilic granuloma with sequential periodontitis-like lesions. *J Clin Periodontol*, v. 24, n. 6, p. 384-387, June 1997.
- 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, 1998. p. 431-480.
- WOOD, N. K.; GOAZ, P. W.; JACOBS, M. C. Multiple separate, well-defined radiolucencies. In: WOOD, N. K.; GOAZ, P. W. *Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5 ed. St. Louis: Mosby, 1997. p. 386-389.
- YU, Q. et al. Radiographic findings in Langerhans' cell disease affecting the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 79, n. 2, p. 251-254, Feb. 1995.

Endereço para correspondência

Maria Ivete Bolzan Rockenbach
Serviço de Estomatologia
- Hospital São Lucas - PUCRS
Avenida Ipiranga, 6690 - Sala 231
Porto Alegre - RS
CEP: 90610-000
Tel.: (051) 3320-3000 - R. 2554
E-mail: ivetrock@pucrs.br