

Relato de Caso

Histiocitose de células de Langerhans: rápida resolução após cessação do tabagismo*

Langerhans-cell histiocytosis: rapid resolution after smoking cessation

JOSÉ MIGUEL CHATKIN, VINICIUS D. SILVA, CARLOS C. FRITSCHER, JUSSARA FITERMAN, CLÁUDIA RECK

Descreve-se um caso de histiocitose pulmonar de células de Langerhans com relação estreita entre cessação do tabagismo e melhora radiológica. A tomografia computadorizada de alta resolução revelava múltiplos nódulos pequenos localizados em lobos superiores e campos médios de ambos os pulmões. O exame microscópico dessas lesões mostrava infiltração histiocitária, que se corava fortemente pela proteína S100. Apesar de a remissão espontânea poder ser uma possível explicação para essa evolução, este relato de caso mostra um rápido desaparecimento das lesões após o abandono do tabagismo.

We describe a case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis with a close temporal relationship between smoking cessation and radiological improvement. High-resolution computed tomography revealed multiple small nodules located in the upper and middle lobes of both lungs. Microscopy of these lesions showed histiocytic infiltration that reacted strongly to staining for S100 protein. The histiocytes resembling Langerhans cells showed strong reactivity for S100 protein. Smoking cessation was recommended and the patient complied. Chest X-ray and computed tomography performed 6 and 24 months later revealed almost complete resolution of the radiographic abnormalities. Despite the possibility that this evolution was attributable to spontaneous remission, in this case, the lesions did, in fact, disappear rapidly after smoking cessation.

J Bras Pneumol 2005; 31 (2): 173-6.

Descritores: Histiocitose de células de Langerhans. Abandono do uso de tabaco.

Key words: Histiocytosis. Langerhans-Cell. Tabaco use cessation.

INTRODUÇÃO

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença nos pulmões de lesões granulomatosas destrutivas que em sua fase ativa contêm várias células de Langerhans⁽¹⁾.

Casos de comprometimento pulmonar como o único órgão afetado foram inicialmente descritos por Farinacci *et al.*⁽²⁾. Desde então, essa situação tem sido relatada em várias séries⁽³⁻⁵⁾. A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é usualmente vista em pacientes na terceira ou quarta décadas de vida^(1,6,7), e é incomum encontrá-la limitada aos pulmões em crianças^(1,8,9).

O principal fator de risco reconhecido é o tabagismo. A maioria dos pacientes é de fumantes no momento do diagnóstico^(3,6,9-12). Somente 3 dos 87 pacientes com histiocitose pulmonar de células de Langerhans na série da *Mayo Clinic* eram não fumantes⁽⁹⁾. Há confirmação, através de estudo de caso-controle, que o tabagismo é importante fator de risco para o desenvolvimento da doença⁽¹³⁾ e que existe relação com a carga tabágica⁽⁹⁾. Há também relatos de recorrência da doença em pulmões transplantados em pacientes que recaíram no tabagismo⁽¹⁴⁾.

* Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
Endereço para correspondência - Jose Miguel Chatkin. Av. Ipiranga 6690 - 3º andar. CEP 90610-000 - Porto Alegre - RS.
Fax: 55 51 3320-3316. E-mail: jmchatkin@puers.br
Recebido para publicação, em 20/4/2004. Aprovado, após revisão, em 19/8/2004.

O efeito benéfico da cessação do tabagismo na evolução da doença já foi apresentado em alguns poucos relatos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, apesar de não ter sido formalmente estabelecido em estudos prospectivos controlados. Entretanto, a falta de associação entre tabagismo e histiocitose extrapulmonar e o achado de histiocitose pulmonar de células de Langerhans em somente um percentual mínimo dentre os fumantes apontam para que provavelmente ainda existam outros fatores a serem considerados na gênese e evolução da doença^(1,7).

O objetivo deste relato é o registro de um caso de histiocitose pulmonar de células de Langerhans com rápida resolução após a cessação do tabagismo, com melhora clínica e radiológica, o que contribui para a hipótese da relação do tabagismo como fator de risco e de evolução da doença.

RELATO DO CASO

Um homem, de 41 anos, previamente sadio, compareceu ao Ambulatório do Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre (RS), para avaliação de tosse seca e dispnéia progressiva com cerca de três meses de duração, sem quaisquer outros sintomas. Era fumante de 20 anos-maço, tendo iniciado o uso do tabaco aos 20 anos de idade. Não havia história de exposição a poeiras ou produtos químicos. Referia um episódio de pneumotórax espontâneo aos 31 anos de idade.

Ao exame físico, o paciente estava em bom estado geral e a única alteração era a presença de estertores crepitantes raros em ambos os terços médios pulmonares. Apresentava-se sem hipocratismo digital, massas ou organomegalias.

A avaliação laboratorial, que incluiu exame comum de urina, hemograma completo, eritrossedimentação, creatinina, glicose, bilirrubinas, proteínas totais e albumina, globulina, cálcio, eletrólitos, TGO, TGP e fosfatase alcalina, foi normal. A gasometria arterial, em ar ambiente, mostrou PaO₂ de 97mmHg e PaCO₂ de 38mmHg.

O radiograma de tórax mostrou múltiplos nódulos focais em ambos os pulmões. A tomografia computadorizada de alta resolução confirmou a presença desses pequenos nódulos, sendo o maior de 10 mm de diâmetro. As lesões localizavam-se predominantemente em lobos superiores mas, com menor extensão, distribuíam-se também pelos

campos pulmonares médios, poupando as bases e os ângulos costo-frênicos. Cistos e cavitações nesses pequenos nódulos não foram encontrados. Não se detectaram adenomegalias (Figura 1).

Os parâmetros espirométricos foram considerados dentro da normalidade, inclusive a difusão do monóxido de carbono. A cintilografia óssea com Tc^{99m} foi também normal.

Foi realizada biópsia pulmonar a céu aberto, cujo exame macroscópico revelou múltiplos nódulos intercalados com tecido normal. A avaliação histológica demonstrou muitos granulomas peribronquiolares compostos de histiócitos, linfócitos e eosinófilos. A infiltração histiocitária também envolvia o tecido fibroso septal. Os histiócitos apresentavam núcleos alongados, irregulares e dobrados, com membrana nuclear delicada e nucléolos inconspícuos. O citoplasma era abundante e eosinofílico (Figura 2). Os histiócitos coravam-se positivamente pela proteína S100.

O paciente foi orientado a parar de fumar e, pelo seu excelente estado geral, não foi instituída nenhuma outra terapia. A cessação do tabagismo foi confirmada por medidas seriadas, em cada visita de controle, do monóxido de carbono no ar exalado (MicroCO - Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, UK). Visitas seriadas de seguimento confirmaram remissão completa dos sintomas e, após três meses de cessação do

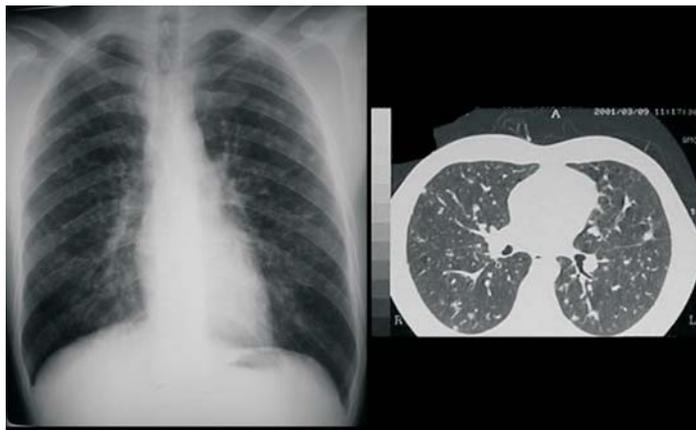


Figura 1. Radiograma de tórax mostrando múltiplos nódulos focais distribuídos por ambos os pulmões; tomografia de tórax de alta resolução confirmando a presença de múltiplos pequenos nódulos, sem cavitações ou cistos

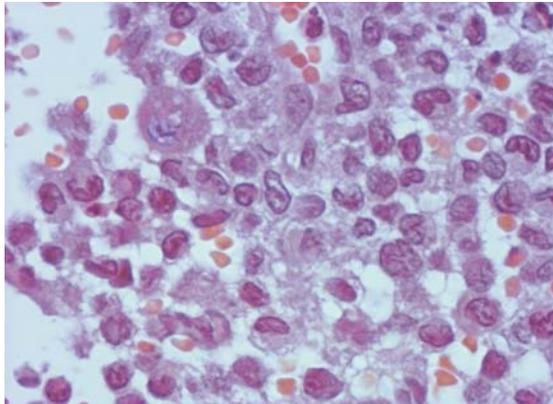


Figura 2. Material de biópsia pulmonar, mostrando população mista de histiócitos dobrados e alongados com nucléolos inconspícuos, citoplasma pálido e membrana celular pouco visível. Um macrófago maior é visto no campo superior esquerdo (HE 500X)

tabagismo, detectava-se importante melhoria radiológica. Nova tomografia computadorizada de alta resolução confirmava a evolução favorável, e a tendência foi mantida até o último controle, realizado 24 meses após a cessação do tabagismo (Figura 3).

DISCUSSÃO

A histiocitose de células de Langerhans, anteriormente denominada de granuloma eosinofílico do osso e posteriormente de histiocitose X⁽¹⁸⁾, foi classificada, em 1997, pelo *Reclassification Working Group of the Histiocyte*

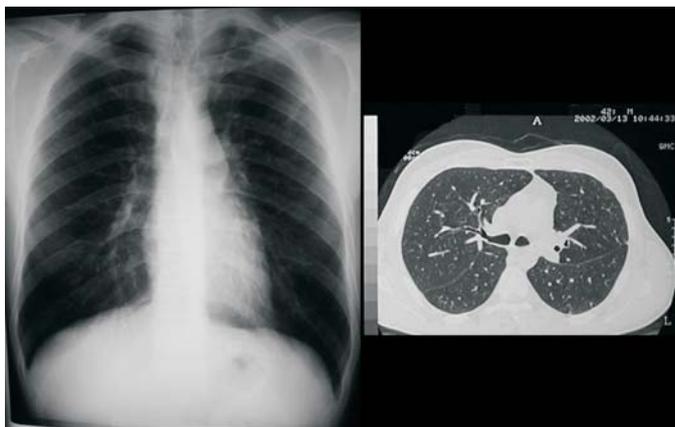


Figura 3. Radiograma e tomografia de tórax obtidos após 24 meses da cessação do tabagismo, mostrando importante resolução das lesões

Society⁽¹⁹⁾, que categorizou as doenças histiocitárias em dois grupos: um dito de comportamento maligno e outro de comportamento biológico variado. Cada categoria é ainda subdividida de acordo com a linhagem celular, em dendríticas ou macrofágicas. A histiocitose de células de Langerhans foi classificada como uma doença não maligna relacionada a células dendríticas. As células de Langerhans diferem das dendríticas pela coloração pela proteína S100 e pela forte expressão do antígeno CD1a na superfície celular⁽⁶⁾.

Vassalo *et al.*⁽²⁰⁾ especularam que a forma pulmonar da histiocitose de células de Langerhans representa um processo reativo policlonal induzido por antígenos presentes na fumaça do cigarro. Esta hipótese é reforçada pela distribuição peribronquiolar das lesões, possivelmente em consequência à inalação do antígeno⁽⁶⁾. Entretanto, como somente uma pequena proporção de fumantes desenvolve a doença, deve haver outros fatores envolvidos⁽⁷⁾.

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans difere da forma sistêmica pois esta última parece ser o resultado de uma proliferação monoclonal dessas células, à semelhança de uma neoplasia^(5,6).

O caso aqui relatado foi classificado como diagnóstico definitivo, de acordo com a *European Histiocyte Society Writing Group*, pela coloração positiva pela proteína S100⁽¹⁸⁾.

Os achados mais freqüentemente descritos em tomografia pulmonar computadorizada de alta resolução são nódulos com alterações císticas distribuídos entre as porções centrais e periféricas, usualmente poupando as bases pulmonares. As lesões evoluem de nódulos firmes para nódulos cavitários, cistos de paredes espessas e finalmente cistos de paredes delgadas. Algumas lesões podem regredir, mas ao atingirem a forma cística tendem a permanecerem estáveis ou a aumentarem de tamanho. Essa progressão geralmente é paralela à deterioração da função pulmonar⁽²¹⁾.

Nos exames radiológicos deste paciente, as lesões císticas não puderam ser detectadas, provavelmente pelo curto espaço de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Talvez essa seja também a explicação da resolução importante das lesões após a cessação do tabagismo⁽¹⁰⁾.

Não é incomum o achado de testes de função pulmonares normais ou próximos à normalidade

em casos de histiocitose pulmonar de células de Langerhans com avançadas lesões radiológicas⁽⁷⁾. A alteração mais freqüente é a diminuição da difusão de monóxido de carbono, que foi relatada em 70% a 100% nas séries publicadas^(5;7). A gasometria arterial é tipicamente normal, como foi observado neste paciente.

Apesar de o tabagismo ser um muito provável promotor da doença, não é um fator preditivo para progressão⁽⁹⁾. Vários outros itens são indicativos de pior prognóstico, como início da doença em idade muito jovem ou muito avançada, pneumotórax de repetição, e alterações funcionais desde o estabelecimento do quadro. Entretanto, nenhum deles é suficiente para estabelecer um real prognóstico para um caso particular⁽⁷⁾.

A remissão pode ocorrer espontaneamente, mesmo em pacientes que continuem a fumar, o que torna difícil avaliar o papel da cessação do tabagismo na evolução da doença, mesmo que alguns poucos casos tenham sido registrados como de melhora clínico-radiológica após a cessação do tabagismo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Mogulkoc, em 1999, revisando a literatura, identificou apenas cinco casos nos quais a melhora pode ser atribuída à cessação do tabagismo⁽¹⁵⁾.

No presente relato, houve nítida relação temporal entre o abandono do fumo e as melhoras clínica e radiológica, confirmadas por avaliações seriadas. Cerca de três meses após o abandono do tabagismo, foi possível registrar a melhora radiológica objetiva, o que nos leva a crer que o presente caso contribui para a hipótese de que a cessação do tabagismo favorece a evolução favorável da doença.

Pacientes com histiocitose pulmonar de células de Langerhans requerem acompanhamento de longo prazo, tanto clínico como radiológico e funcional. O estímulo à manutenção da abstinência deve ser enfaticamente encorajado já que, como se viu, pode influir no prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

1. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003;123:1673-83.
2. Farinacci CJ, Jeffrey HC, Lackey RW. Eosinophilic granuloma of the lung. *US Armed Forces Med J* 1951;2:1085-91.
3. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, Ashstrom L, Lundell M; Dahlquist G; Henter JI. Pulmonary abnormalities at long-term follow up of patients with Langerhans' cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:459-68.
4. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:253-62.
5. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AW. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
6. Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001;17:122-32.
7. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000;55:405-16.
8. Chatkin JM, Bastos JC, Stein RT, Gaiger AM. Sole pulmonary involvement by Langerhans' cell histiocytosis in a child. *Eur Respir J* 1993;6:1226-8.
9. Horwath DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
10. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B, Group d'etude en pathologie interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996;9:2002-6.
11. Ha SY, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. Lung involvement of Langerhans cell histiocytosis: prevalence, clinical features and outcome. *Pediatrics* 1992;89:466-9.
12. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AW. Pulmonary Langerhans's cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78.
13. Hance AJ, Basset F, Saumon G. Smoking and interstitial lung disease: the effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:643-56.
14. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:288-91.
15. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering AC, Egan JJ. Pulmonary Langerhans's cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999;115:1452-5.
16. Morimoto T, Matsumura T, Kitaichi M. Rapid remission of pulmonary eosinophilic granuloma in a young male patient after cessation of smoking. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999;37:140-5.
17. von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990;98:765-67.
18. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;i:208-09.
19. Favara BE, Feller AC, with members of the WHO Committee on Histiocytic /Reticulum Cell Proliferation. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
20. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997;204:497-502.