

## Histiocitose de células de Langerhans: relato de caso e revisão da literatura\*

### *Langerhans' cell histiocytosis: case report and review\**

Ada Lobato Quattrino<sup>1</sup>  
Maria do Carmo Briggs<sup>4</sup>

Júlio César Gomes Silveira<sup>2</sup>  
Enöi Vilar<sup>5</sup>

Cíntia Diniz<sup>3</sup>

**Resumo:** Os autores descrevem caso de paciente de dois anos de idade, apresentando lesões pápulo-vesiculosas no tronco que evoluíram para crostas, além de tumorações com necrose na região cervical. Durante a internação, observou-se estrabismo convergente à direita, de instalação súbita. Os exames histopatológico e imuno-histoquímico das lesões cutâneas comprovaram tratar-se de histiocitose de células de Langerhans, sendo o paciente submetido à quimioterapia com melhora importante do quadro.  
**Palavras-chave:** Células de Langerhans; Histiocitose; Quimioterapia

**Abstract:** *The authors describe the case of a two-year-old boy who presented vesico-papular lesions all over the trunk which became crusted, in addition to tumorations with necrosis in the cervical region. In the course of his hospitalization, he had sudden onset of convergent strabismus on the right side. Histopathological and immunohistochemical examination of cutaneous lesions revealed typical aspects of Langerhans' cell histiocytosis, thus confirming diagnosis. The patient underwent chemotherapy, with a significant improvement in his clinical picture.*  
**Keywords:** *Drug therapy; Histiocytosis; Langerhans' cell*

Recebido em 18.05.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.07.2007.

\* Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Professora adjunta de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Pós-graduando em dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Médica dermatologista, pós-graduada pela Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Professora adjunta do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Professora adjunta de Anatomia Patológica da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

## INTRODUÇÃO

As síndromes histiocíticas constituem grupo de doenças com apresentações clínicas que variam de formas localizadas e benignas às disseminadas e fatais. Desde 1987 são agrupadas em três categorias: as histiocitoses de células de Langerhans (HCL) ou classe I, as histiocitoses não-Langerhans ou classe II e as histiocitoses malignas ou classe III.<sup>1</sup>

O primeiro caso de HCL foi descrito em 1893 por Alfred Hand Junior que observou numa criança de três anos lesões cutâneas, ósseas, exoftalmia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e diabetes insipidus.<sup>1</sup> Em 1915, o radiologista Schüller, em Viena, relatou três casos de pacientes com lesões ósseas no crânio que involuíram espontaneamente. Logo depois, em 1919, um pediatra chamado Christian, em Boston, observou caso semelhante ao de Alfred Hand Junior, sendo essa entidade denominada doença de Hand-Schüller-Christian.<sup>1</sup> Em 1924, Letterer, na Alemanha, descreveu um caso de criança de seis meses com lesões pupúricas disseminadas, febre, taquipnéia, hepatoesplenomegalia, anemia e trombocitopenia causada por proliferação de células do sistema retículo-endotelial. Alguns anos depois, Siwe, na Suécia, observou um caso com manifestações clínicas e histopatológicas semelhantes, e a doença ficou conhecida como síndrome de Letterer-Siwe.<sup>1,2</sup> Só anos depois, Lichtenstein, em Los Angeles, sugeriu que as descrições de Hand-Schüller-Christian e Letterer-Siwe, além de outro quadro conhecido como granuloma eosinófilo dos ossos, representavam manifestações diferentes de um mesmo processo patológico envolvendo o sistema retículo-endotelial e chamou-as de histiocitoses X.<sup>1</sup> Nos anos 60, Nezelof, em Paris, concluiu que a célula de Langerhans era a célula de origem de todas as formas de histiocitoses X e o fez com base em semelhanças morfológicas, incluindo a presença de grânulos de Birbeck ou corpos X, entre as células de Langerhans e as células envolvidas nessas histiocitoses.<sup>1,2</sup>

Relata-se caso de histiocitose de células de Langerhans em criança de dois anos de idade com boa evolução após o tratamento.

## RELATO DO CASO

Paciente de dois anos, do sexo masculino, branco com início do quadro aos três meses de idade com lesões pápulo-vesiculosas que evoluíram para crostas, acometendo inicialmente o dorso e, posteriormente, a face e a região cervical (Figura 1). As lesões apresentavam fases de remissão, deixando áreas hipocrômicas. Após oito meses, surgiram tumorações eritemato-vinhosas na região cervical, de trajeto fistuloso, com saída de material purulento e originando úlceras necróticas (Figura 2). O paciente foi

internado para investigação clínica e durante a avaliação apresentou lesões hordéolo-símiles bilaterais e súbito estrabismo convergente à direita.

Os exames laboratoriais mostraram: imunoglobulinas normais; anti-HIV negativo, dosagem de complemento e proteína C reativa sem alterações. A ultra-sonografia cervical demonstrou massa sólida multiloculada medindo 3,2 x 2,4cm, e a tomografia computadorizada de crânio foi sugestiva de granuloma sobre o músculo reto lateral do olho direito. O exame histopatológico, tanto da lesão papulocrostosa quanto da lesão tumoral, foi sugestivo de histiocitose de células Langerhans (Figura 3). A imuno-histoquímica apresentou imunorreatividade fortemente positiva para proteína S-100, assim como para CD1a (Figura 4), confirmando o diagnóstico. O paciente foi encaminhado à oncologia pediátrica, onde foi submetido à quimioterapia com prednisona oral, acrescida de pulsos de vinblastina endovenosa a cada três semanas e de 6-mercaptopurina mensalmente, apresentando remissão da doença (Figura 5).

## DISCUSSÃO

A HCL caracteriza-se pela proliferação de histiocitos

com características ultra-estruturais e imuno-histoquímicas de células de Langerhans.<sup>2</sup>

A incidência das HCLs é estimada em torno de 0,5 para cada 100.000 crianças por ano nos EUA, com pico de incidência de um a três anos de idade.<sup>3</sup> É doença universal, acomete igualmente todas as

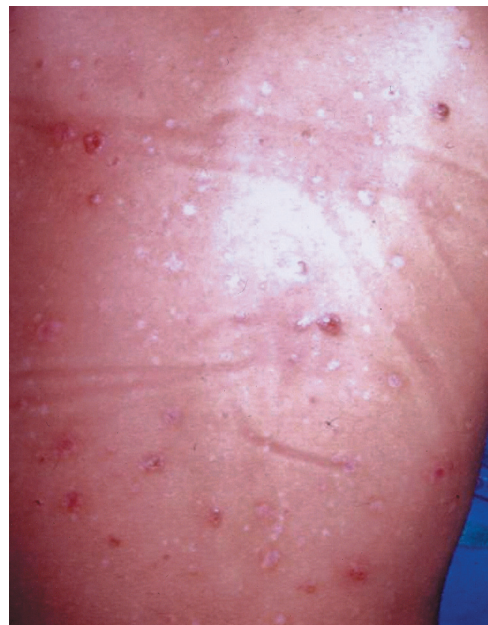


FIGURA 1: Lesões papulovesiculosas e crostosas no dorso



FIGURA 2: Tumoração eritemato-vinhosa, ulcerada na região cervical

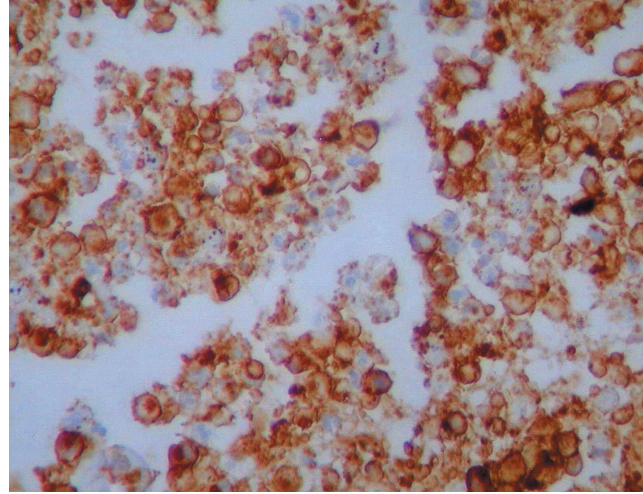


FIGURA 4: Imunomarcagem positiva para CD1a

raças, sendo mais freqüente em homens na razão de 1,8:1 em relação às mulheres. Porém, no sexo feminino parece ser mais agressiva, assim levando a taxa de mortalidade similar entre os sexos, que varia de 46% nas formas com disfunção orgânica única até 92% nas formas com acometimento de dois ou mais órgãos.<sup>2</sup>

Durante muito tempo as HCLs eram classificadas em formas clínicas conhecidas como doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian e granuloma eosinófilo. Embora compartilhem o mesmo aspecto histopatológico, são clinicamente divergentes. Além disso, há apresentações clínicas que não se agrupam em nenhuma das três formas ou correspondem a superposições de duas ou mais.<sup>2,3</sup> Por esse motivo, a *Histiocyte Society* recomenda que essas três entidades sejam classificadas como histiocitose de células de Langerhans ou histiocitoses classe

I, com a descrição da extensão do comprometimento da doença.<sup>1,2</sup>

As manifestações da HCL incluem: doença unifocal, acometendo com exclusividade ossos ou pele, ou, raramente, outro órgão, como pulmão; doença multifocal envolvendo pele, ossos, olhos e/ou sistema nervoso, e uma forma disseminada, multiórgãos.<sup>1,3</sup> As formas focais e multifocais são as mais comuns, acometem adultos e crianças de maior idade, geralmente são crônicas e de melhor prognóstico, podendo mesmo ter remissão espontânea nas formas unifocais.<sup>3,4</sup> Já a doença disseminada é mais agressiva, de pior prognóstico, em geral subaguda, acomete quase sempre crianças menores de três anos de idade. Manifesta-se com lesões cutâneas em 80% dos casos e com sintomas constitucionais como febre e também linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento

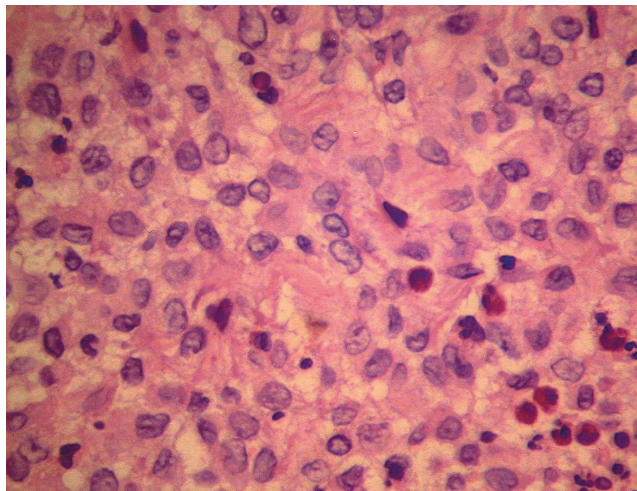


FIGURA 3: Proliferação de histiócitos ao lado de eosinófilos e neutrófilos (H&E; 400 x)



FIGURA 5: Lesões cicatriciais após o tratamento

da medula óssea, disfunção hepática e pulmonar.<sup>2-4</sup>

As lesões cutâneas das HCLs são mais frequentes na forma disseminada. Caracterizam-se por erupções papulosas ou papulovesiculosas, petequiais, hemorrágicas ou dermatite seborréica-símile, costumando acometer o couro cabeludo e o tronco.<sup>1-4</sup> Nódulos ulcerados, sobretudo em áreas intertriginosas e periorificiais, também podem ocorrer.<sup>1-4</sup>

A patogênese, pouco compreendida, tem sido causa de muita discussão, sendo a infecção viral, a disfunção imune e a malignidade postuladas como mecanismos possíveis para o desenvolvimento das HCLs.

A HCL não tem sido considerada doença neoplásica, mas proliferação celular ou disfunção imune.<sup>2</sup> Análises ultra-estruturais indicam que a célula da HCL permanece altamente diferenciada.<sup>2</sup> As lesões em geral acometem locais em que as células de Langerhans estão presentes, e a maioria das formas clínicas evolui para processo crônico ou recidivante com remissão espontânea ou ao tratamento.<sup>2</sup> Por fim, a mortalidade resulta de seqüela do processo granulomatoso destrutivo e não de infiltração progressiva dos tecidos por células histiocíticas.<sup>2</sup>

Do ponto de vista histopatológico, o infiltrado é constituído, basicamente, por células de Langerhans caracterizadas por núcleo pregueado e indentado em forma de rim, com cromatina finamente dispersa e nucléolos pequenos e imperceptíveis, dispostas na derme papilar. Também podem ser vistos edema da derme papilar e ectasia vascular com extravasamento de hemácias. A ocorrência de eosinófilos e linfócitos é comum. As lesões nodulares apresentam infiltrado subcutâneo profundo. Reação granulomatosa com células gigantes multinucleadas é mais encontrada nas formas crônicas. À microscopia eletrônica, o núcleo das células de Langerhans é pregueado e indentado em forma de rim com cromatina finamente dispersa, com estruturas em forma de bastão com lamela central e dilatações vesiculares na extremidade, tomando aspecto de raquete de tênis. Essas estruturas, que são vistas apenas à microscopia eletrônica, são chamadas de grânulos de Birbeck.

Os critérios diagnósticos da HCL são divididos em diagnóstico presuntivo, com base nos aspectos clínicos e nas colorações de rotina histopatológicas, e diagnóstico definitivo, que necessita de reatividade imuno-histoquímica ao marcador CD1a ou demonstração de grânulos de Birbeck na microscopia eletrônica.<sup>1</sup>

O tratamento varia drasticamente entre as for-

mas localizadas e sistêmicas.<sup>2</sup> Nos casos de acometimento exclusivamente cutâneo, emprega-se a mostarda nitrogenada em solução a 20% com bons resultados.<sup>5</sup> Lesões cutâneas extensas podem necessitar de tratamento sistêmico com corticóides sistêmicos mais vinblastina ou etoposídeo.<sup>1</sup> Outros autores relatam também o benefício da puvaterapia, assim como da isotretinoína e da talidomida.<sup>6</sup> Quando há envolvimento ósseo, indica-se a exérese cirúrgica ou curetagem com infiltração de corticoesteróide, mas em localizações de difícil acesso, como o crânio, pode-se optar pela radioterapia.<sup>1</sup> Nas falhas endócrinas, alia-se a terapia de reposição. Nas formas sistêmicas com envolvimento ósseo múltiplo ou de vários órgãos, preconiza-se a quimioterapia com a prednisona isolada ou associada à vinblastina, methotrexate ou mercaptopurina.<sup>1</sup>

O pior prognóstico é observado em crianças com aparecimento da doença até os dois anos de idade, com envolvimento da medula óssea, do pulmão ou do fígado e falha na resposta terapêutica sistêmica em seis semanas de tratamento. Já as formas com acometimento unicamente ósseo, cutâneo ou conjunto desses dois sistemas apresentam melhor prognóstico.<sup>1,2,7</sup> A morbimortalidade é frequentemente associada a quadro leucemia-símile na infância e à fibrose pulmonar ou cirrose biliar em pacientes mais velhos, com quadro crônico e progressivo. Não há predisposição genética, não havendo relatos de casos em uma mesma família.

O paciente aqui descrito, embora apresentasse acometimento cutâneo exuberante, não demonstrou alterações de outros órgãos, exceto do músculo reto lateral do olho direito, onde a tomografia sugeriu formação de granuloma. O bom estado geral aliado à excelente resposta terapêutica sinalizam bom prognóstico. Contudo, sendo a histiocitose de células de Langerhans doença imprevisível, o paciente deverá ser submetido a reavaliações periódicas. □

#### AGRADECIMENTO

Agradecemos ao dr. Fernando Werneck, oncologista do Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro pela condução terapêutica do paciente.

**REFERÊNCIAS**

1. Arceci RJ. The Histiocytoses: the Fall of the Tower of Babel. *Eur J Cancer*. 1999; 35:747-69.
2. Leahy MA, Brice SL, Weston WL. Langerhans cell histiocytosis. *Curr Probl Dermatol*. 1994;6:6-23.
3. Al-Ammar AY, Tewfik TL, Bond M, Schloss MD. Langerhans' cell histiocytosis: paediatric head and neck study. *J Otolaryngol*. 1999;28:266-72.
4. Howarth 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.
5. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 1991; 119:317-21.
6. Sakai H, Ibe M, Takahashi H, Matsuo S, Okamoto K, Makino I. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans' cell histiocytosis in an elderly patient. *J Dermatol*. 1996;23:42-6.
7. Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: a 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol*. 1996;14:2073-82.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

*Ada Lobato Quattrino*  
*Praia de Icarai 371 apt. 701*  
*24230 006 - Niterói - RJ*  
*E-mail: aquattrino@ig.com.br*

*Como citar este artigo:* Quattrino AL, Silveira JCG, Diniz C, Briggs MC, Vilar E. Histiocitose de células de Langerhans: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2007;82(4):337-41.

*How to cite this article:* Quattrino AL, Silveira JCG, Diniz C, Briggs MC, Vilar E. *Langerhans' cell histiocytosis: case report and review*. *An Bras Dermatol*. 2007;82(4):337-41.

*An Bras Dermatol*. 2007;82(4):337-41.