

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

GRANULOMA MULTIFOCAL DE CÉLULAS DE LANGHERHANS
(DOENÇA DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN)
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Florianópolis, junho de 1991.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

GRANULOMA MULTIFOCAL DE CÉLULAS DE LANGHERHANS
(DOENÇA DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN)
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

ORIENTADORA: Vera Lúcia Ferreira

AUTORES: Mauro Apº F. Jardim

Sérgio Luiz C. Moraes

- * Trabalho de conclusão de Curso.
- ** Médica Hematologista Pediátrica, Chefe do Serviço de
Pediatria do Hospital Universitário da UFSC.
- *** Alunos da 11ª fase do Curso de Medicina da UFSC.

RESUMO

Foi estudado um paciente portador de Granuloma Multifocal de Células de Lagerhans e feito revisão bibliográfica atualizada. Nosso Paciente com 13 anos de idade, branco , sexo masculino, era portador de granuloma gengival, lesão man dibular osteolítica e Diabetes Insípido; sendo dessa forma possível enquadrá-lo na Doença de Hand-Schüller-Christian.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO
2. METODOLOGIA
3. RELATO DO CASO
 - 3.1. LAUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO
 - 3.2. EVOLUÇÃO
 - 3.3. DISCUSSÃO
 - 3.4. COMENTÁRIO
4. CONCLUSÃO
5. RESUMO
6. BIBLIOGRAFIA

INTRODUÇÃO

Numerosos trabalhos com relatos de caso e revisões de literatura foram feitos com objetivo de melhor esclarecer essa patologia que atualmente ainda é motivo de discussão e controvérsias.

Em 1893, Hand descreveu o caso de um paciente com 3 anos de idade, com poliúria, hepatoesplenomegalia, petéquias cutâneas, exoftalmia e lesões destrutivas ósseas. A criança morreu 2 meses após o início da doença e a necrópsia revelou lesões ósseas contendo material amarelo; Hand considerou a doença como sendo Tuberculose.

Em 1920, Christian relatou o caso de um pré-escolar, com 5 anos de idade, com defeitos ósseos, exoftalmia e Diabetes Insípido; Ele Considerou como sendo uma Disfunção Hipofisária.

Para completar a tríade, Schüller, em 1926, estudou o caso de uma criança, com 5 anos de idade, apresentando lesões osteolíticas em íleo, fêmur e crânio; exoftalmia e Diabetes Insípido; e por causa de um suposto envolvimento pituitário, correlacionou com uma Disfunção Hipofisária. Posteriormente, relatou um outro caso semelhante num jovem de 16 anos.

O termo Granuloma Eosinofílico de Osso foi descrito pela primeira vez por Lichtenstein e Jaffe em 1944, quando eles reportaram 2 casos de lesões osteolíticas solitárias consistindo microscopicamente de células fagocitárias e proeminentes coleções de eosinófilos.

Já a Doença de Letterer-Siwe foi assim denominada por Abt e Denenholz em 1936, homenageando os casos descritos por Letterer em 1924 e por Siwe em 1933.

Wallgren, Farber e Green e Farber foram os primei-

rosarelatar que essas três condições eram manifestações diferentes de uma mesma entidade clínica. Harold A. Oberman cita que isso foi confirmado por vários autores contrariando as opiniões de Bath Siwe e Ottani que as consideravam como sendo três entidades diferentes.

Atualmente, a maioria dos autores considera esse grupo de doenças como sendo um distúrbio proliferativo das Células de Langherhans, e concordando com os autores já citados de que são variações diferentes de um mesmo distúrbio básico.

O objetivo do trabalho é relatar o caso de um paciente portador de Granuloma de Células de Langherhans Multifocal e promover uma revisão atualizada da literatura sobre a doença genérica com maior enfoque à sua apresentação multifocal (Doença de Hand-Schüller-Christian).

METODOLOGIA

O relato do caso foi feito através de um estudo observacional, invertido e não controlado de um paciente de 13 anos de idade, do sexo masculino, internado na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário sob o Registro nº 107.512.

A revisão de literatura constou de 16 referências selecionadas pela suas importâncias dentro do objetivo proposto.

RELATO DO CASO

A.S., internado no Hospital Universitário (HU), em 02/04/91, com queixa principal de dentes amolecidos e crescimento gengival friável.

Há, mais ou menos, 1 ano e 6 meses iniciou com lesão gengival e amolecimento dentário, associando dores e sangramento durante a escovação; encaminhado ao Serviço de Odontologia do HU, onde foi realizado uma biópsia gengival sendo diagnosticado Granuloma Eosinofílico. Foi internado na enfermaria pediátrica para investigação e conduta especializada.

Como antecedentes tem-se uma história de poliúria e polidipsia desde os 3 anos de idade, inclusive, na época sendo investigado sem diagnóstico. Relata também que a partir dos 8 anos de idade o mesmo estacionou seu crescimento, desde então, permanecendo com praticamente a mesma altura.

Ao exame físico detectou-se como dados de interesse:

- Bom estado geral, hidratado e aniquitérico.
- Peso desproporcional a sua altura (20% a mais), baixa estatura (1,23m).
- Pele: áspera, seca, infiltrada, apresentando Dermatite Seborreica, principalmente retroauricular e em couro cabeludo.
- Tórax: simétrico; ausculta cardíaca: bradicardia (FC=56bpm)
- Abdomên: globoso, fígado e baço não palpados.
- Olhos: proeminência discreta do globo ocular.
- Gânglios: não palpados.
- Cavidade Oral: dentes amolecidos com mobilidade acentuada, crescimento de tecido gengival e palatal de aspecto inflamatório, frouxo, sangrante e doloroso com presença de neovasos.

Exames Complementares Iniciais:

- Hemograma: discreta eosinofilia.
- Parcial de urina: baixa densidade urinária (1.005).
- Bioquímica do sangue: eletrólitos normais, glicemia normal, colesterol total aumentado.
- Função renal: normal.
- Radiografia do esqueleto: sem alterações, com exceção do mandibular que denotou acentuada destruição alveolar com perda do suporte ósseo dos dentes incisivos e caninos inferiores, dando um padrão de dentes flutuantes.
- Idade óssea: 8 anos.
- Radiografia de tórax: sem alterações.
- Eletrocardiografia: bradicardia sinusal.

LAUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

MATERIAL EXAMINADO: Tecido Gengival

Nº 910368

MACROSCOPIA: Fragmento de tecido pardacento
medindo 1,5 x 0,5 x 0,2 cm

MICROSCOPIA: Cortes de tecido frouxo exibindo epitélio estratificado pavimentoso com áreas de acantose e focos de erosão recobertos por exudato fibrino leucocitário. No conjuntivo observa-se densa presença de eosinófilos, histiócitos, plasmócitos e linfócitos, com predomínio dos primeiros, formando aglomerados: Há poucas células gigantes, observa-se ainda proliferação vascular com endotério tumefeito.

CONCLUSÃO: Gengiva: GRANULOMA EOSINÓFILO

T= 143

M= 67b

EVOLUÇÃO

Durante sua permanência hospitalar evoluiu com hemorragia pela cavidade oral, poliúria e polidipsia com densidades urinárias seriadas baixas. (Ver Quadro 1).

As lesões gengivais e mandibulares associadas ao quadro de Diabetes Insípido levou a se pensar em Doença das Células de Langherhans Multifocal (Doença de Hand-Schüller-Christian).

Iniciou esquema de poliquimioterapia, VEMP - (Vimblastina, Enduxam, Metotrexate, Prednisona) com regressão da lesão gengival e desaparecimento do amolecimento dentário, recebendo até o presente momento, 2 ciclos.

Como intercorrências clínicas é importante relatar que o paciente evoluiu com bradicardia, sonolência e coma, (14 dias após internação) tendo sido transferido para a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Infantil Joana de Gusmão, recebendo hormônio antidiurético (vasopressina - D.D.A.V.P.) e retornando do coma logo em seguida, o que confirmou o quadro de Diabetes Insípido.

Com o início do D.D.A.V.P. e a reposição do hormônio tireoidiano (Puram T₄) o paciente evoluiu com melhora do estado geral e dos sinais vitais.

Ao 41º dia de internação, iniciou quadro de taquicardia associada a hipertensão arterial, com bioquímica e função renal normais, culminando com crise convulsiva hipertensiva, sendo transferido pela 2ª vez para U.T.I do H.I. J.G., recebendo anti-hipertensivo e retornando ao H.U. em menos de 24 horas com restabelecimento da pressão arterial. Informa-se que o paciente na ocasião encontrava-se com 150µg de Puram T₄ há 18 dias, tendo sido aventada a hipótese de

de hipertensão secundária ao aumento do metabolismo pelo hormônio tireoidiano. O paciente também vinha usando Prednisona 20mg ao dia (há 28 dias) pela quimioterapia e orientação do Serviço de Endocrinologia por não se afastar a possibilidade de um Panhipopituitarismo.

O fato é que com a diminuição do Puram T4 para a dose diária de 75µg, associado ao antihipertensivo, o paciente evoluiu sem intercorrências, mantendo-se com frequência cardíaca e pressão arterial em níveis normais.

É interessante frisar que do ponto de vista hematológico não houve intercorrências extras, com exceção de uma leucopenia secundária e quimioterapia, porém sem manifestações infecciosas.

Paciente recebeu alta em 40 dias com hormônioterapia de suporte e retorno em 15 dias para dar continuidade ao tratamento quimioterápico.

QUADRO 1:

DATA	DENSIDADE URINÁRIA
02/04	1005
06/04	1002
09/04	1005
12/04	1006
14/02	1002
16/04	1000

DISCUSSÃO

Atualmente considera-se o termo Histiocitose X, ou mais recentemente Histiocitose, como sendo um termo ultrapassado que se referia a um espectro de doenças que incluía as proliferações histiocíticas encontradas nas doenças de armazenamento como a Doença de Gaucher e de Niemann-Pick, a atual Doença Granulomatosa das Células de Langherhans e a Doença Linfomatosa Maligna.^{10,11}

O conceito Histiocitose X foi abandonado por razões clínicas, históricas e histológicas¹⁰; considerando-se essa desordem, hoje, como sendo um distúrbio proliferativo das Células de Langherhans^{8,11,12,13,14} que inclui as formas Granulomas Unifocal e Multifocal e a Forma Disseminada da Doença^{8,9,10,12}.

Acredita-se que essas três afecções representem padrões clínico-anatômicos do mesmo distúrbio básico,^{1,2,3,10,12,13,14} sendo que em uma extremidade tem-se o Granuloma Unifocal, extremamente benigno e em outra, a apresentação Difusa (Doença de Letterer-Siwe) de péssimo prognóstico^{5,7,14}. Numa situação intermediária encontra-se o Granuloma Multifocal (Doença de Hand-Schüller-Christian)^{2,3,11,14}.

A Granulomatose das Células de Langherhans vista em sua lesão protótipo, nos ossos, consiste de um agregado de Eosinófilos maduros e células de Langherhans, graus variáveis de necrose são encontrados, bem como células gigantes multinucleadas, mais comuns em lesões ósseas do que em partes moles^{8,10,11}.

A Célula de Langherhans, descoberta na epiderme há mais de um século, possui funções e linhagens incertas; porém estudos recentes mostram-se que: sua atividade, evidências

compatíveis com origem medular e certas qualidades de corantes sugerem que elas façam parte do sistema mononuclear fagocitário^{8,10,11,14}.

Embora a célula de origem já esteja estabelecida, a patogenia da Granulomatose das Células de Langherhans ainda não está definida^{3,7,11,16}; a frequente associação de Células de Langherhans, reações teciduais eosinofílicas e desordens alérgicas demonstram que ela seja uma doença reativa e não neoplásica, de gravidade variável, respondendo a estímulos desconhecidos^{8,10,11}.

A patologia é mais frequente no sexo masculino, variando entre 1,5 - 2,5: 1, sem predisposição genética¹⁴, embora alguns autores notem relação com um gene autossômico recessivo de penetração variável^{7,11,16}. O início da doença dá-se principalmente na infância ou começo de vida adulta, raramente acometendo pessoas mais velhas; é mais comum nos indivíduos de origem calcasiana^{3,12,16}.

Um estudo de 545 casos mostrou que 70% dos casos ocorreram em jovens menores de 20 anos, principalmente pré-escolares, do sexo masculino, e que 80% eram calcasianos.

As lesões ósseas são comumente osteolíticas^{6,11,12}, um estudo feito por Harold A. Obermann³ mostrou os seguintes resultados em relação aos sítios iniciais de acometimento ósseo no granuloma uni e multifocal: (Quadro 2).

QUADRO 2: SÍTIOS INICIAIS DE LESÕES ÓSSEAS NO GRANULOMA UNIFOCAL(A) E MULTIFOCAL(B)

SÍTIO	A	B
Crânio	10	22
Calvário	5	11
Maxila	-	1
Temporal	3	1
Mandíbula	2	9
Clavícula	1	-
Escápula	1	1
Vértebra	3	1
Costela	1	1
Pelve	-	4
Úmero	-	2
Fêmur	1	3

Quadro Adaptado de Harold A. Obermann, *Pediatrics*, August 1961.

Outros estudos também demonstraram a alta incidência de lesão óssea no crânio¹² e Robin I. Davidson⁶ chama a atenção para o acometimento medular por suas graves consequências.

O envolvimento mandibular pode promover uma destruição alveolar levando aos seguintes sinais e sintomas^{4,12}:

1. dor e sangramento gengival a escovação, 2. tumefação e
3. amolecimento dentário, e a um padrão radiológico de dentes flutuantes.

De maneira genérica, o primeiro sintoma provocado pela lesão granulomatosa é a dor localizada^{2,4,6,12,14}.

O Granuloma Multifocal, motivo do presente trabalho, pode acometer qualquer parte do organismo, podendo se manifestar sob a tríade clássica de Hand-Schüller-Christian: Granuloma Ósseo, Diabetes Insípido e Exoftalmia^{2,3}; porém a tríade nem sempre apresenta-se de forma completa^{2,11}, em 50% dos casos há somente 1 componente, encontrando-se os 3 em 25%

dos casos⁹.

O Diabetes Insípido, segundo alguns autores, a primeira manifestação da Doença de Hand-Schüller-Christian^{1,2,16}, deve-se, provavelmente, ao acometimento granulomatoso da hipófise e hipotálamo e pode ser transitório ou permanente.

Adenopatia e hepatoesplenomegalia podem ser observados sem que hajam grandes alterações da função hepática^{2,11}.

As manifestações cutâneas se apresentam mais comumente como lesões pápulo-pustulosas, purpúricas e dermatite seborreica, principalmente em couro cabeludo e canal auditivo externo, ocasionando neste, frequentes surtos de otite externa e mastoidite. Podem acometer mucosas, vulva e gengiva^{1,2,16}.

Há também, em alguns casos, acometimento pulmonar podendo evoluir com múltiplos pneumotórax, pneumonites e fibrose intersticial^{2,11,13,16}. A quimioterapia precoce talvez tenha impedido que essa desordem se tornasse mais evidente clinicamente¹⁰.

Os estudos laboratoriais raramente são úteis no diagnóstico^{2,6,10,14,16}, a leucometria geralmente é normal podendo haver pequena eosinofilia; os testes de avaliação da imunidade humoral e celular ocasionalmente são alterados; o V.H.S. está aumentando em muitos casos; outras alterações são decorrentes do acometimento do sistema hipotálamo-hipofisário, com diminuições variáveis nos níveis hormonais^{10,16}.

A marcação histoquímica tem sido ampliada como auxiliar no diagnóstico da Doença das Células de Langherhans; porém, embora a sensibilidade da proteína S-100 tenha sido estimada em torno de 95%, deve ser lembrado que não é específico.¹³

O diagnóstico deve ser estabelecido através de uma biópsia da lesão com exame anátomo-patológico^{2,3,11,12,13,16} e a extensão do acometimento determinado por um exame físico metuculoso, radiografia do esqueleto, além de dosagem hormonais na suspeita de envolvimento hipofisário¹⁰.

O diagnóstico diferencial clínico-patológico inclui, principalmente: Osteomielite, Osteossarcoma, Hemangioma, Sar-

coma de Partes Moles, Aneurisma Ósseo Cístico, Cordoma e Leucemia^{3,6,12,14}.

Confirmando-se a doença multifocal a quimioterapia é essencial para prevenir a expansão da doença e diminuição da morbidade¹⁰. Mesmo que se considere que em até metade dos casos as lesões possam regredir espontaneamente¹¹, o risco de uma deformidade permanente como seqüela justifica o tratamento.

Além da quimioterapia, a radioterapia e a ressecção cirúrgica da lesão, quando possível, também está indicado^{10,15,16}, a radioterapia principalmente em locais denominados "perigosos" como: vértebras, fêmur e crânio^{6,12}.

O tratamento de preferência deve ser multidisciplinar incluindo, a hematologia, endocrinologia, ortopedia e fisioterapia além de outros, quando necessários, como odontologia e psicologia¹⁰.

O prognóstico global da granulomatose multifocal das células de Langherhans é bom^{10,11,12,14,16}, sendo muito importante explicar isso ao paciente e à família.

Apesar do curso favorável alguns apresentarão seqüelas permanentes: ortopédicas, dentárias, pulmonares, neurológicas e endocrinológicas^{2,9,10,15,16}.

COMENTÁRIOS

Desde a internação o paciente atraiu a atenção da equipe médica em função da lesão da mucosa oral.

O diagnóstico inicial foi estabelecido através da biópsia gengival - Granuloma Eosinofílico (vide laudo anexo).

Com a internação o paciente foi avaliado globalmente e além do quadro hematológico pré-estabelecido, constatou-se o Diabetes Insípido (clínica de poliúria, polidipsia, densidade urinária baixa e resposta do coma ao D.D.A.V.P.).

O diagnóstico de Granuloma Multifocal de Células de Langherhans (Doença de Hand-Schüller-Christian) ficou estabelecido pela revisão dos resultados clínicos obtidos (associação da lesão histopatológica + Diabetes Insípido). A exoftalmia não foi confirmada pela Oftalmologia, apesar de o paciente apresentar um discreto aumento do globo ocular em comparação aos familiares.

Conforme dados obtidos pela literatura nem sempre se encontra os 3 achados, a saber, lesão histopatológica + Diabetes Insípido + Exoftalmia, na Síndrome de H.S.C..

A lesão óssea do paciente em estudo só é vista nos ossos da mandíbula, sendo o Rx de Esqueleto, normal.

Quanto ao estudo tomográfico computadorizado do crânio, infelizmente não foi possível, ainda, ser realizado por problemas técnicos no aparelho disponível em nosso serviço; mas, sem dúvida, será realizado na próxima internação.

No presente caso, não se afasta um Panhipopituitarismo, que ficou impossibilitada a investigação laboratorial da dosagem dos diversos hormônios, pelas intercorrências clínicas apresentadas, além de faltar recurso laboratorial.

CONCLUSÃO

Acreditamos , em relação à nomenclatura, que o termo Doença Granulomatosa das Células de Langherhans, seja o mais adequado para incluir esse grupo de patologias, considerando um distúrbio proliferativo dessas células, que inclui: Granuloma Uni e Multifocal e Apresentação Difusa da Doença.

A tríade clássica de Hand-Schüller-Christian (Diabetes Insípido, Lesão Óssea e Exoftalmia) dificilmente é encontrada de forma completa. Porém a suspeita clínica deve ser sempre levantada para esse diagnóstico diferencial.

Os estudos laboratoriais são pouco úteis no diagnóstico devendo ser sempre confirmado pelo exame anátomo-patológico da lesão.

Após confirmação diagnóstica é imprescindível que se faça um exame físico metuculoso associado a uma radiografia de esqueleto para verificar a extensão da lesão, bem como uma avaliação endocrinológica na suspeita clínica de um envolvimento do sistema hipotálamo hipofisário.

Apesar de todos os esforços muitos estudos ainda terão que ser feitos para esclarecimento dessa patologia, principalmente em relação etiopatogenia que ainda permanece obscura.

BIBLIOGRAFIA

01. KIERLAND, R.B.; EPSTEIN, J.G.; WEBER, W.E.: Eosinophilic Granuloma of Skin and Mucous Membrane. Association with Diabetes Insipidus. A.M.A. Archives of Dermatology ; pág. 45-53, March, 1956.
02. AVERY, M.E.; McFee, J.G.; GUILD, H.G.: The Course and Prognosis of Reticuloendotheliosis (Eosinophilic Granuloma, Schüller-Christian Disease and Letterer-Siwe Disease). A Study of Forty Cases. American Journal of Medicine; pág. 636-652, April, 1957.
03. OBERMANN, H.A.: Idiopathic Histiocytosis: A Clinicopathologic Study of 40 Cases and Review of the Literature on Eosinophilic Granuloma of Bone, Hand-Schüller-Christian Disease and Letterer-Siwe Disease. Pediatrics; Vol.28, nº 2, pág. 307-326, August, 1961.
04. KEUSCH, K.D.; POLLE, C.A.; KING, D.R.: The Significance of "Floating Teeth" in Children. Radiology, pág. 215-219, February, 1966.
05. CLASS, A.G.; MILLER, R.W.: U.S. Mortality from Letterer-Siwe Disease, 1960-1964. Pediatrics, Vol.42, nº2, pág. 364-367, August, 1968.
06. DAVIDSON, R.I.; SHILLITO, J.J.: Eosinophilic Granuloma of the Cervical Spine in Children. Pediatrics. Vol.45, nº 5, pág. 746-752, May, 1970.
07. JUBERG, R.C.; KLOLPFER, H.W.; OBERMANN, H.A.: Genetic Determination of Acute Disseminated Histiocytosis X. (Letterer-Siwe Syndrome). Pediatrics, Vol.45, nº 5, pág. 753-764, May, 1970.

08. BECKSTEAD, H.I.; WOOD, G.S.; TURNER, R.R.: Histiocytosis X Cells and Langherhans' Cells. Enzyme Histochemical and Immunologic Similarities. Am.J.Pathol., nº15, pág. 826-833, 1984.
09. HARRISON, T.R.: Medicina Interna. Vol.1, pág. 335, 10ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1984.
10. LIEBERMAN, P.H.: Cecil - Tratado de Medicina Interna, Vol. 1, pág. 972-975, 16ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1986.
11. ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, M.A.: Patologia Estrutural e Funcional, pág. 669-671, 3ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1986.
12. CHOWDHURY, A.D.; NAGAPPAN, R.; BENJAMIN, C.S.: Eosinophilic Granuloma of Mandible in an Adult (A Case Report). Australasian Radiology, Vol. XXXIII, nº4, November, 1989.
13. McDONELL, T.J.; CROUCH, E.G.; GONZALIZ, J.G.: Reactive Eosinophilic Pleuritis.: A Sequela of Pneumothorax in Pulmonary Eosinophilic Granuloma. Am.J.Clin.Pathol., Vol.91, nº1, pág. 197-111, January, 1990.
14. SUVEASEY, T.A.; DAUSER, R.C.: Eosinophilic Granuloma of the Cervicothoracic Junction. Case Report. J.Neurosurg, Vol.71, nº6, pág. 942-944, December, 1989.
15. GREIS, P.E.; HANKIN, F.M.: Eosinophilic Granuloma. The Management of Solitary Lesions of Bone. Clinical Orthopaedics, nº275, pág. 204-211, August, 1990.
16. LEVENTHAL, B.G.: Nelson - Tratado de Pediatria, Seção 265, Vol.2, pág. 1439-1441, 13ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1990.

TCC
UFSC
PE
0374

N.Cham. TCC UFSC PE 0374
Autor: Jardim, Mauro Ap F
Título: Granuloma multifocal de células



972801179 Ac. 253970

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM