

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – a propósito de um caso clínico

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis- a clinical case report.

António Morais*, Elena Lombardia*, Beatriz Lima*, M. Carmo Palmares**, Conceição Sotto-Moura***

* Médico do Internato Complementar do Serviço de Pneumologia

** Assistente do Serviço de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

*** Assistente do Serviço de Anatomia Patológica
Serviço de Pneumologia do Hospital de São João, Porto

Resumo

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é uma doença rara, de etiologia desconhecida, associada ao consumo tabágico, caracterizada por uma anormal proliferação de células de Langerhans, com formação de lesões nodulares e de evolução variável. Os A.A. apresentam o caso clínico de um jovem de 15 anos, internado no serviço de Pneumologia do Hospital São João, por pneumotórax bilateral. No estudo clínico efectuado observou-se, na TAC torácica de alta resolução, lesões predominantemente císticas, 12% de células CD1a+ no LBA e, na biopsia transbrônquica, nódulos com elevado número de células do tipo histiocitário, com imunorreactividade positiva para CD1a e S100, obtendo-se o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. De seguida e a propósito do caso clínico apresentado, procede-se a uma análise desta patologia, nomeadamente no que concerne às características clínicas, radiológicas e patológicas, além do seu diagnóstico e tratamento.

Palavras chave: histiocitose pulmonar células de Langerhans, pneumotórax.

Abstract

Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis is a rare disease of unknown aetiology. It's a smoking related disease and it's characterized by an abnormal Langerhans' cell proliferation forming nodular lesions. It has a variable and unpredictable course. The authors present a clinical case of a 15 years old male who presented a bilateral pneumothorax. The Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis diagnosis was based on a HRCT scan predominantly with cystic lesions, BAL with 12% CD1a+ cells and the presence of nodules with a high number of histiocytic cells, positive to CD1a and S100 in the transbronchial biopsy. The authors also made a review about this pathology, namely it's clinical, radiological, histological, diagnosis and therapeutic features.

Key words: pulmonary histiocytosis, Langerhans' cells, pneumothorax.

Introdução

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) é uma doença rara que faz parte de um conjunto variado de patologias de causa desconhecida que têm como ponto comum apresentarem uma proliferação exagerada de células de Langerhans (CL)^{1,2,3}. Porém, esta patologia, que durante muito tempo foi designada como granuloma eosinofílico, apresenta características que a separam das outras histiocitoses. Ocorre geralmente em adultos jovens, envolvendo apenas ou de forma predominante o pulmão^{3,4}. É agrupada nas doenças do interstício pulmonar, tendo, no entanto, envolvimento predominante dos bronquíolos terminais, sendo caracterizada pela presença de nódulos contendo um número exagerado de CL³. É uma doença relacionada com o consumo tabágico, uma vez que cerca de 90 a 100% dos doentes são fumadores^{1,3,4}. A sua evolução é variável, podendo regredir completamente, estabilizar ou evoluir para a insuficiência respiratória, sem que, até ao momento, tenhamos meios terapêuticos que influenciem o curso da doença^{1,3}.

Caso clínico

L.F.R.L., 15 anos de idade, sexo masculino, raça caucasiana, natural e residente no Porto, estudante do ensino secundário, iniciou no mês de Junho de 2001 um quadro clínico de dor torácica direita, tosse seca e dispneia de esforço, de agravamento progressivo. Por agravamento dos sintomas referidos recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital São João, onde, entre outros exames subsidiários, se destacou a telerradiografia de tórax, na qual se observavam sinais sugestivos de pneumotórax espontâneo bilateral, associado a um padrão reticulomicronodular, de distribuição peribroncovascular difuso no parênquima pulmonar (*Fig. 1*). Foram introduzidos drenos torácicos, um em cada hemitórax, sendo o doente, de seguida, internado no serviço de Pneumologia do mesmo Hospital, para estudo e tratamento. O doente era fumador de 10 cigarros/ dia, tendo iniciado consumo tabágico dois anos antes (< 1 Unidade Maços Ano-UMA); não referia antecedentes patológicos ou medicamentosos de realce.

Durante o internamento, observou-se melhoria sintomática, tendo o pulmão esquerdo expandido totalmente após introdução do dreno torácico, enquanto que, à direita, houve alguma dificuldade na resolução do pneumotórax, sendo necessária aspiração de baixa pressão, verificando-se expansão pulmonar total ao quarto dia.

Em relação aos exames subsidiários efectuados para o estudo do doente, verificou-se, no hemograma, anemia (Hgb: 11,8 g/dl) microcítica (VCM: 79 fl) e hipocrômica (HCM: 26 pg) e leucocitose ($11,68 \times 10^9/l$) com neutrofilia (70,3%), não se tendo observado alterações na bioquímica. No estudo microbiológico da expectoração não houve qualquer isolamento, sendo também negativa a pesquisa de *Micobacterium tuberculosis* (exame directo, cultural e amplificação do DNA do *Micobacterium tuberculosis* por *Polimerase Chain Reaction*). As provas funcionais respiratórias revelaram síndrome ventilatória obstrutiva moderada [Capacidade Vital Forçada (CVF)- 3,50 L (87%), Volume Expiratório Máximo por Segundo (VEMS)- 2,40 L (65%), VEMS/CVF- 69%, Capacidade Pulmonar Total (CPT)- 4,78 (93%), Volume Residual (VR)- 1,29 L (122%), VR/CPT- 27%], com diminuição da transferência alvéolo-capilar pelo CO (DLCO)- 53 ml/mmHg/min e valores gasométricos em repouso normais. Na TAC torácica com cortes de alta resolução eram observadas ... *alterações micronodulares e padrão cístico, envolvendo predominantemente os campos pulmonares médios e superiores, com cistos de parede fina, pericentimétricos... os campos pulmonares inferiores revelam micronódulos e estão relativamente poupados em relação à formação de cistos...* (*Figs. 2 a 4*).

De seguida foi realizada broncofibroscopia, na qual não foram observadas alterações da árvore traqueobrônquica, com lavado broncoalveolar (LBA) e biopsia transbrônquica (BTB). O estudo celular e imunológico do LBA revelou uma alveolite linfocítica e eosinofílica (esta ligeira) – contagem celular total: $6,8 \times 10^5/l$; linfócitos: 42%; eosinófilos: 4%; neutrófilos: 1%; macrófagos: 87%; (*Fig.5*), com presença de 12,2% de células CD1a (citometria de fluxo, por anticorpos monoclonais) (*Fig.6*); não foram isolados microrganismos no estudo microbiológico efectuado, nem observadas células malignas no estudo citológico, sendo identificadas CL neste último, por imunoreactividade para os anticorpos para a proteína S100 e CD1a. Na biopsia transbrônquica foram visíveis ... *lesões nodulares constituídas por células de tipo histiocitário, com citoplasma abundante eosinófilo, núcleos irregulares com idetações... numerosos eosinófilos... o estudo imunocitoquímico mostrou imunoreactividade das células descritas para proteína S100 e CD1a, alterações diagnósticas de Histiocitose de Células de Langerhans* (*Figs. 7 a 9*).

Após a resolução do pneumotórax (*Fig. 10*), o doente foi orientado para consulta de Pneumologia (Doenças do interstício pulmonar), com aconselhamento de evicção tabágica e ponderação de corticoterapia. Não foi detectada qualquer alteração sugestiva de envolvimento extra-pulmonar, nomeadamente a nível cutâneo ou ósseo. Posteriormente, ocorreu novo pneumotórax espontâneo secundário, à direita, tendo sido efectuada abração pleural por videotoracoscopia. Após seis meses, o doente apresenta-se estável do ponto de vista clínico, funcional e radiológico. O doente cessou o consumo tabágico, tendo sido prescrita corticoterapia (1 mg/Kg/dia), que o doente não cumpriu de forma adequada.

Discussão

O termo histiocitose de células de Langerhans engloba uma variedade de doenças caracterizadas por infiltrados celulares contendo um número anormalmente exagerado de células de Langerhans, formando nódulos nos órgãos atingidos^{1,2}. Dentro desta designação existem outros termos associados a diferentes quadros clínicos, desde formas de atingimento multiorgânico como a síndrome de Hand-Schüller-Christian, que afecta principalmente crianças e em que se observa exoftalmia e o envolvimento do tecido ósseo, tecidos moles, pele e ou hipotálamo, com uma evolução variável, mas geralmente crónica, a doença de Letterer-Siwe, com atingimento do tecido reticuloendotelial, ossos e pulmão, de mau prognóstico e que ocorre nos primeiros anos de vida, até às formas de localização apenas em um órgão, anteriormente designadas por granuloma eosinofílico^{1,3,4,5,6}.

A identificação da histiocitose de células de Langerhans teve início no fim do século XIX. Hand (1893), Kay (1905), Schüller (1915), Letterer (1924) e Siwe (1933) descreveram algumas das formas da doença⁷. A ligação entre o chamado granuloma eosinofílico e a doença foi descrita por Smith (1865) e, finalmente, identificado no início da década de 50 por Lichtenstein, que introduziu o termo histiocitose X, devido à definição da doença se basear numa descrição morfológica^{7,8}. Posteriormente, observou-se serem estes histiócitos semelhantes às células de Langerhans normalmente presentes no epitélio, nomeadamente cutâneo, tendo a relação da doença com estas células sido estabelecida em 1973 por Nezelof e Basset, designando-se a partir daí este grupo de patologias por histiocitose de células de Langerhans^{7,9,10}. Em 1997, a *Histiocyte Society* elaborou a classificação actualmente em vigor¹¹ (*Quadro 1*).

São vários os órgãos que podem ser envolvidos, sendo que o pulmão pode estar envolvido, quer isoladamente quer em forma de atingimento multiorgânico. Neste artigo apresentamos um caso clínico de histiocitose pulmonar de células de Langerhans (o termo actualmente mais correcto) que, isoladamente ou de forma predominante, é a forma mais comum no adulto^{1,4,12,13} e é a esta patologia que nos vamos restringir nesta discussão.

Trata-se de uma doença rara, cuja real incidência é desconhecida, havendo referência a incidências de 0,4-4% em diferentes séries de doenças do interstício pulmonar^{14,15,16}. Observa-se predominantemente em adultos jovens, com um pico de incidência nos 20-40 anos de idade^{3,12,13,15}. Inicialmente foi descrito um predomínio do sexo masculino¹⁷. No entanto, mais recentemente, tem havido um equilíbrio ou até um predomínio do sexo feminino, que se supõe ser devido ao aumento do consumo tabágico por parte das mulheres^{12,13,18,19}. A maior parte dos doentes são de raça caucasiana¹⁹. O consumo tabágico é, até ao momento, a única associação estabelecida com a doença, uma vez que esta ocorre quase exclusivamente em fumadores (90-100%)^{15,18,20}, havendo evidência

experimental, em ratos, da indução de uma resposta inflamatória semelhante após exposição tabágica²¹. Por sua vez, a carga tabágica não parece ter um papel importante no aparecimento da doença devido à baixa idade da maior parte dos doentes^{3,22}, sendo o caso clínico apresentado um exemplo disso, uma vez que se trata de um doente com início do consumo tabágico apenas 2 anos antes da apresentação da doença, totalizando menos de 1 UMA. A gravidade da doença também parece não ser influenciada pela carga tabágica²³. Existem várias hipóteses que tentam explicar esta associação, geralmente através da secreção de substâncias que poderão induzir as alterações em causa, como peptídeos tipo-bombesina ou citocinas como a interleucina 2^{24,25,26}.

A apresentação clínica da HPCL é variável, com 25% dos doentes assintomáticos, sendo nos sintomáticos a tosse seca e a dispneia de esforço os sintomas mais comuns^{12,15,18,19}. O pneumotórax é a forma de apresentação em cerca de 10% dos doentes, podendo ser bilateral ou recorrente, ocorrendo principalmente em adultos jovens do sexo masculino^{15,20,27}, como no presente caso (*Fig.1*). Não se notam geralmente alterações importantes no exame físico, para além dos doentes com pneumotórax ou atingimento ósseo da grade costal^{3,23}. Em relação ao envolvimento extra-pulmonar, as lesões ósseas, da pele e o atingimento da hipófise com diabetes insípida são as alterações mais frequentemente observadas no adulto⁶.

Funcionalmente, e dependendo do grau de evolução da doença, os doentes podem apresentar valores normais ou alterações ventilatórias do tipo restritivo, obstrutivo ou misto ligeiras a moderadas^{12,18,28}, parecendo o padrão obstrutivo associar-se a pior prognóstico^{18,28}. Estas alterações funcionais não apresentam correlacção directa com as alterações radiológicas, observando-se, por vezes, lesões radiológicas extensas em doentes com alterações funcionais mínimas²⁸. A diminuição da capacidade de difusão pelo CO é a alteração funcional mais frequentemente encontrada (60 a 90%)^{12,18,28}, apresentando esta correlacção com as alterações radiológicas²⁹. Esta alteração terá a ver mais com a destruição da membrana alvéolo-capilar do que ao espessamento da mesma, e ao envolvimento vascular com consequente alteração da ventilação-perfusão^{8,15,19}. Os valores gasométricos em repouso apresentam-se normais ou com ligeira hipoxemia, excepto nos casos em que há progressão da doença, nos quais se desenvolve hipoxemia que pode ser marcada^{6,18,28}. Observa-se limitação do exercício associada a hipoxemia no teste de esforço^{18,28}, que, por vezes, é desproporcionada em relação às outras alterações funcionais, podendo este facto ser explicado pelo envolvimento vascular²⁸.

A radiografia de tórax revela infiltrados reticulonodulares de distribuição peribroncovascular, difusa, afectando principalmente as áreas superiores e médias de ambos os pulmões, poupando os ângulos costofrénicos^{18,29,30}, podendo, embora raramente, ser normal (< 10% dos casos)³¹. Podem também observar-se lesões císticas, especialmente nas fases avançadas da doença³⁰. Na TAC torácica de alta resolução (TTAR) técnica *goal standard* são visíveis nódulos, nódulos cavitados, cistos de parede grossa e cistos de parede fina, parecendo ser esta a ordem de evolução das lesões, correspondendo cada uma delas a diferentes fases da doença^{32,33,34}. De facto, nas fases iniciais da doença observam-se principalmente lesões nodulares, enquanto nas fases terminais as alterações do tipo cístico (geralmente < 10 mm em diâmetro, podendo posteriormente confluiem, dando lesões de maior calibre) predominam, por vezes com aparência pseudoenfisematosa^{6,29,30,33}. Estas alterações podem ser todas visíveis na mesma altura, podendo também observar-se apenas nódulos ou, mais frequentemente, apenas cistos. Alguns destes estudos referem que enquanto as lesões nodulares podem regredir, as lesões císticas tendem a manter-se ou a aumentar³³. No caso descrito observaram ambos os tipos de lesão, embora com franco predomínio das lesões císticas, o que sugere presença de lesões irreversíveis (*Figs. 2 a 4*). Há referências a alterações

radiológicas distintas e raras, como a apresentação como nódulo pulmonar^{35,36}, adenopatia hilar, massa mediastínica, massa cervical com envolvimento da traqueia ou derrame pleural^{19,37}.

A broncoscopia apresenta-se sem alterações endoscópicas^{3,23}, embora haja raras descrições de lesões endotraqueais ou endobrônquicas^{37,38,39}. A realização do LBA para estudo celular e imunológico apresenta-se de extrema importância no diagnóstico desta patologia. Geralmente, encontra-se um aumento da celularidade total à custa, principalmente, do aumento dos macrófagos, habitual nos fumadores, podendo observar-se na contagem celular diferencial um aumento moderado dos neutrófilos ou eosinófilos^{6,23}. Por sua vez, na fase activa da doença, pode verificar-se linfocitose, geralmente com uma relação CD4/CD8 diminuída⁶. A maior importância desta técnica é, no entanto, a possibilidade da identificação de células de Langerhans (CL) por anticorpos monoclonais anti-CD1a^{6,40}. Estas células podem também ser identificadas através de anticorpos anti-proteína S100^{41,42,43}. Têm havido várias descrições acerca do número de CL presentes numa HPCL. Refira-se, no entanto, que em fumadores saudáveis pode encontrar-se até 3% destas células no LBA, enquanto em outras doenças do interstício, principalmente naquelas em que há hiperplasia alveolar, como nas fibroses, pode encontrar-se até 4% de células CD1a+^{44,45}. Existem vários autores que definem um valor a partir do qual consideram que, por si só, é suficiente para estabelecer o diagnóstico de HPCL, desde > 3%⁴⁶, sendo no entanto o valor de > 5% aquele que apresenta maior consenso^{47,48}. Este valor de > 5% de células CD1a+, apresenta uma especificidade elevada, associada, no entanto, a uma sensibilidade baixa. No caso descrito observou-se uma frequência elevada de 12% de células CD1a+ (*Fig. 6*), considerado um valor de elevada especificidade em relação à HPCL. Através do lavado brônquico ou do LBA, pode-se também fazer a pesquisa por microscopia electrónica dos grânulos de Birbeck, corpos de inclusão citoplasmática específicos das células de Langerhans, cuja presença é diagnóstica de HPCL^{47,49,50}. As CL constituem um subgrupo das células dendríticas⁶, células com o mesmo precursor que as do grupo dos monócitos/macrófagos, que se diferenciam por acção de algumas citoquinas como o GM-CSF ou TGF- α ⁶. A única função conhecida das CL é a de apresentação de antígenos aos linfócitos T⁵¹. A biopsia transbrônquica apresenta valores variáveis de eficácia diagnóstica nas séries por nós consultadas (10-40%), devido à focalidade das lesões e à pouca porção de tecido geralmente obtido^{12,49,52,53}. Esta técnica apresenta um risco de pneumotórax elevado, especialmente nos doentes com cistos^{23,52,53}. Na maior parte dos casos, para obtenção de diagnóstico histológico, é necessária a biopsia cirúrgica, devendo ser retiradas várias amostras de tecido pulmonar, devido à focalidade das lesões^{3,12,15,53}. No caso por nós descrito, observaram-se as alterações histológicas típicas da HPCL nas amostras de tecido pulmonar retiradas por biopsia transbrônquica. As alterações histológicas iniciam-se pela proliferação de CL ao longo dos bronquíolos terminais, formando posteriormente nódulos, usualmente de configuração estrelada^{52,53,54}. Por apresentarem esta distribuição, a HPCL é mais uma bronquiolite que uma doença difusa do interstício pulmonar onde geralmente é classificada^{3,23}. Estes nódulos apresentam, além de um número elevado de CL (a marca central da doença), outras células como eosinófilos, macrófagos, linfócitos, plasmócitos...^{52,53,54}. Por vezes, alguns nódulos apresentam *pools* de eosinófilos rodeados de reacção histiocitária, tendo sido descritos como granulomas eosinofílicos, designação da doença no passado. Na região pulmonar não afectada por nódulos observa-se geralmente tecido normal, podendo no entanto haver lesões associadas ao consumo tabágico, como bronquiolite respiratória, macrófagos pigmentados alveolares ou agregados linfóides nas paredes alveolares^{5,54,55}. As CL podem ser identificadas através de estudo imunocitoquímico

com anticorpos monoclonais anti-CD1a^{55,56}, pela identificação dos grânulos de Birbeck por microscopia electrónica^{23,53,57,58} ou por anticorpos anti-S100 (*cytoplasmic S100 calcium-binding protein*), podendo estes últimos ser encontrados noutra tipo de células como células neuroendócrinas ou macrófagos^{3,56}. Refira-se, no entanto, que, como já anteriormente foi dito, as CL existem em várias alterações a nível pulmonar, sendo o diagnóstico baseado em alterações histológicas típicas associadas a um aumento significativo de CL⁵⁹. As lesões nodulares evoluem geralmente para nódulos com um componente celular e fibroso e, posteriormente, para nódulos de fibrose. Em fases terminais estes nódulos podem cavar⁵⁹.

A biopsia cirúrgica, no entanto, pode ser dispensada em algumas situações, nomeadamente nos casos em que se observam lesões típicas de nódulos e cistos na TTAR e alterações sugestivas no LBA^{3,59}. No entanto, naqueles em que há apenas, ou de forma francamente predominante, formações nodulares, deverá ser efectuada biopsia devido aos diagnósticos diferenciais que se poderão pôr (sarcoidose, alveolite alérgica extrínseca, silicose, tuberculose, disseminação metastática)^{3,23,59}. Também nos casos de doentes do sexo feminino, em que se observam lesões císticas, poderá ser útil na diferenciação com eventual linfangioleiomiomatose, doença em que aparecem lesões císticas semelhantes às da HPCL, mas geralmente de localização nos campos inferiores pulmonares, além de raramente se observarem lesões nodulares.^{6,59,60}

Em relação à evolução, cerca de 50% dos doentes apresentam uma evolução clínica favorável, com regressão parcial ou completa das lesões, verificando-se esta quer de forma espontânea quer em doentes que efectuaram corticoterapia²³. Em 10 a 20% dos casos há uma evolução rapidamente desfavorável para a insuficiência respiratória²³. Nos restantes pacientes há uma evolução radiológica com substituição das lesões nodulares por lesões císticas, inicialmente com parede espessa e, posteriormente, com parede fina, que geralmente persistem³³. Por vezes verificam-se casos em que, após anos de estabilização, há uma deterioração funcional, acompanhada do aparecimento de formações nodulares, sugerindo um novo recrudescimento da doença, pelo que a vigilância destes doentes terá que ser feita a longo prazo^{61,62}.

Dada à associação provável do consumo tabágico com a doença, a evicção tabágica é a medida terapêutica mais importante^{63,64} medida que, em alguns doentes, é a única preconizada e que conduz por vezes a uma estabilização dos sintomas⁵⁹. A confirmar a importância desta medida existem relatos de melhoria funcional e radiológica após a cessação tabágica^{63,64,65}, não havendo no entanto evidência suficiente sobre a influência desta na evolução da doença^{3,23,59}. Dada a raridade desta patologia, não existem estudos com número adequado de doentes, nem ensaios clínicos que nos demonstrem benefício de qualquer terapêutica. A terapêutica mais frequentemente utilizada têm sido os corticóides^{18,19}, não havendo no entanto critérios definidos em que situações é que deverão ser prescritos, sendo geralmente usados em doentes com doença sintomática e ou progressiva⁵⁹, e ou em doentes sintomáticos com lesões nodulares na TTAR, com o objectivo da regressão das alterações inflamatórias subjacentes²³. As doses geralmente utilizadas são, inicialmente, de 0,5-1 mg/Kg/dia, com redução gradual durante 6-12 meses^{3,23}. Existem referências contraditórias em relação ao uso de corticóides, não havendo no entanto evidência, nomeadamente ensaios clínicos randomizados, que estabeleçam o seu benefício^{18,59}. Existem também referências ao uso de outras terapêuticas, como a vimblastina, metotrexato, ciclofosfamida, etoposido, cladribine, em doentes com doença progressiva refractária aos corticóides ou em doença multiorgânica, sendo no entanto relatos episódicos^{27,54,66,67}. Naqueles doentes que evoluem para a insuficiência respiratória, o transplante pulmonar pode ser uma solução^{68,69}. No entanto, estão descritos vários casos em que a doença recorreu após

transplante^{70,71,72}. Nos doentes com envolvimento ósseo, podem ser usadas baixas doses de radioterapia, anti-inflamatórios não esteróides ou injeções intralesionais de esteróides. Naqueles em que há atingimento cutâneo, os corticóides tópicos, a mostarda nitrogenada ou a fototerapia são as armas terapêuticas a que usualmente se recorre⁷³. Estes doentes devem ser avaliados clínica e funcionalmente cada seis a 12 meses, com provas funcionais respiratórias, incluindo a capacidade de difusão pelo CO, radiografia do tórax e TTAR⁶. Alguns estudos identificaram factores de mau prognóstico, como o início da doença em idade jovem ou em idosos, a persistência de sintomas sistémicos, a recorrência de pneumotórax, lesões císticas difusas na TTAR e alterações funcionais severas no início da doença, especialmente uma relação VEMS/CVF baixa^{18,53,54,74}. No entanto, não existe suficiente evidência, de forma a podermos considerar como certo serem estes factores indicadores de má evolução da doença.

A raridade da doença dificulta uma ideia correcta sobre a mortalidade, havendo nos diferentes grupos estudados taxas de mortalidade tão díspares como de 2% a 30%⁶.

Podemos concluir, do estado do conhecimento actual desta doença, que são necessários mais estudos, quer no entendimento da sua fisiopatologia, quer na sua expressão e evolução clínicas, assim como uma maior experiência no sentido de um tratamento mais correcto nas suas indicações, assim como na sua eficácia nos casos de evolução desfavorável.

Quadro I – Classificação da histiocitose de células de Langerhans no adulto

Envolvimento de apenas um órgão.

- Pulmão (> 85% dos casos).
- Osso.
- Pele.
- Hipófise.
- Gânglios linfáticos.
- Outros órgãos: tiróide, fígado, baço, cérebro.

Doença multiorgânica.

- Doença multiorgânica com envolvimento pulmonar (em 5-15% dos casos em que o pulmão é atingido).
- Doença multiorgânica sem envolvimento pulmonar.
- Alteração histiocitária multiorgânica.

Bibliografia

1. Hance AJ, Cadranel J, Soler P, Basset F. Pulmonary and extrapulmonary Langerhans' cell granulomatosis (Histiocytosis X). *Sem Respir Med* 1988; 9: 349-368.
2. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis: past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 385-406.
3. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in Interstitial Lung Diseases- European Respiratory Monograph 14, Volume 5, August 2000, Edited by D. Olivieri and R.M. du Bois.
4. Arico M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 247-258.
5. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996; 75: 17-24.
6. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001 ; 18 : 253-262.
7. Donadieu J. Langerhans' cell histiocytosis, June 2001, <http://orphanet.infobiogen.fr/data/patho/uk-LCH.html>.
8. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, 'Lettere-Siwe disease', and 'Schüller-Christian Disease' as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol* 1953; 56: 84-102.
9. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; I: 208-209.
10. Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 213-219.
11. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, Bucsky P, Egeler RM, Elinder G, Gadner H, Gresik M, Henter JI, Imashuku S, Jauka-Schaub G, Jaffe R, Ladisch S, Nezelof C, Pritchard J. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-166.
12. Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, Crystal RG. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971-986.
13. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmondson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 15: 2278-2290.
14. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, reontgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thor Surg* 1980; 30: 411-425.
15. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847-856.
16. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of Interstitial Lung Diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 967-972.
17. Lewis JG. Eosinophilic granuloma and its variants with special reference to lung involvement: a report of 12 patients. *QJM* 1964; 33:337-359.
18. Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, Grassot A, Loddenkemper R. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38-44.

19. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 385-396.
20. Minghini A, Trogdon SD. Recurrent spontaneous pneumothorax in pulmonary histiocytosis X. *Am Surg* 1998; 64: 1040-1042.
21. Zeid NA, Muller HK. Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans cells. *Pathology* 1995; 27:247-254.
22. Hance AJ, Basset F, Saumon G, Danel C, Valeyre D, Battesti JP, Chretien J, Georges R. 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: 643-656.
23. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-416.
24. Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr., Schwarz MI, Grauer L, Miller YE. Increased levels of bombesin-like peptides in the lower respiratory tract of asymptomatic cigarette smokers. *J Clin Invest* 1989; 84:1105-1113.
25. Del Rio M, Hernanz A, de la Fuente M. Bombesin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin C modulate murine lymphocyte proliferation through adherent accessory cells and activate protein Kinase C. *Peptides* 1994;15: 15-22.
26. Lemaire I. Bombesin-related peptides modulate interleukin 1 production by alveolar macrophages. *Neuropeptides* 1991; 20: 217-223.
27. Arens R, Kramer SS. Pulmonary Langerhans Cell Granulomatosis (Histiocytosis X). *N Engl J Med* 1959 2000; 342, 26.
28. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-435.
29. Moore ADA, Godwin JD, Müller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989; 172: 249-254.
30. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X : a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104-109.
31. Epler GR, Mcloud TC, Gaensler EA. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934-939.
32. Brauner MW, Grenier P, Moelhi MM, Mompont D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X : evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 255-258.
33. Brauner MW, Grenier P, Tidjani K, Battesti JP, Valeyre D. CT evolution of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Radiology* 1997; 204: 497-502.
34. Bonelli FS, Hartman TE, Swenson SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1507-1512.
35. Fichtenbaum CJ, Kleinman GM, Haddad RG. Eosinophilic granuloma of the lung presenting as a solitary pulmonary nodule. *Thorax* 1990; 45: 905-906.
36. Tenvelde GPM, Thunissen FBJM, van Engelshoven JMA, Waters EFM. A solitary pulmonary nodule due to eosinophilic granuloma. *Eur Resp J* 1994; 7: 1539-1540.
37. Pomeranz S, Proto AV. Histiocytosis X. Unusual-confusing features of eosinophilic granuloma. *Chest* 1986; 89: 88-92.
38. Loukides S, Karameris A, Lachanis S, Panagou P, Kalogeropoulos N. Eosinophilic granuloma of the lung presenting as an endobronchial mass. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 3, 208-209.

39. O' Donnell AE, Tsou E, Awh C, Fallat ME, Patterson K. Endobronchial eosinophilic granuloma: a rare cause of total lung atelectasis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1478-1480.
40. Chollet S, Soler P, Dournovo P, Richard MS, Ferrans VJ, Basset F. Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Pathol* 1984, May; 115 (2): 225-232.
41. Kahn HJ, Thorner PS: Monoclonal antibody MT1: a marker for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 375-384.
42. Ornvold K, Ralf L, Uiaer E, Carstensen H. Immunohistochemical study of abnormal cells in Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Virchows Arch* 1990; (A) 416: 403-410.
43. Ye F, Huang SW, Dong HJ: Histiocytosis X: S-100 protein, peanut agglutinin and transmission electron microscopy study. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 627-631.
44. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Resp Dis* 1988, Feb; 137 (2): 406-411.
45. Kawanami O, Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Crystal RG. Pulmonary Langerhans cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 1981 Mar; 44 (3): 227-233.
46. Costabel U. Atlas of Bronchoalveolar Lavage, First Edition, 1998, Chapman & Hall Medical 33-34.
47. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305-309.
48. Danel C, Israel-Biet D, Costabel U, Rossi GA, Wallaert B. The clinical role of BAL in pulmonary histiocytosis X. *Eur Resp J* 1990; Sep, 3 (8): 949-50, 961-969.
49. Basset F, Soler P, Wyllie I, Mazin F, Ruriaf J. Langerhans' cells and lung interstitium. *Ann. NY Acad. Sci.* 279 (1976) 599-611.
50. Basset F, Soler P, Jaurand MC, Bignon J. Ultrastructural examinations of bronchoalveolar lavage for diagnosis in pulmonary histiocytosis X. *Thorax* 32 (1977) 303-306.
51. Nicod LP, Cochand L, Dreher D. Antigen presentation in the lung: dendritic cells and macrophages. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17 : 246-255.
52. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123 (3): 280-285.
53. Houssini I, Tomaszefski JF, Cohen A, Crass J, Kleinerman J. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma: comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 523-530.
54. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, Battesti JP, Georges R, Chrétien J. Pulmonary Histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 811-820.
55. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Langerhans' cell granulomatosis. In : Kradin RL, Robinson BWS, Eds. Immunopathology of lung disease. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996; 191-212.
56. Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, Battesti JP, Hance AJ, Soler P. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from

- patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 1531-1536.
57. Soler P, Chollet S, Jacque C, Fukuda Y, Ferrans VJ, Basset F. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies. *Am J Pathol* 1985; 118: 439-451.
 58. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961;37: 51-64.
 59. Vassalo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 26: 1969-1978.
 60. Kitaichi M, Izumi T. Lymphangiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 417-424.
 61. Powers MA, Askin FB, Cresson DH. Pulmonary eosinophilic granuloma. 25-year follow-up. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129: 503-507.
 62. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 2007-2010.
 63. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-1455.
 64. Morimoto T, Matsumura T, Kataichi M. Rapid remission of pulmonary eosinophilic granuloma in a young male patient after cessation of smoking. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 140-145.
 65. Von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990; 98:765-767.
 66. Giona F, Caruso R, Testi AM, Moleti ML, Malagnino F, Martelli M, Ruco L, Giannetti GP, Annibali S, Mandelli F. Langerhans cell histiocytosis in adults: a clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. *Cancer* 1997; 80:1786-1791.
 67. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans' cell histiocytosis. *Blood* 1999; 93: 4125-4130.
 68. Yeatman M, McNeil K, Smith JA, Stewart S, Sharples LD, Higenbottam T, Wells FC, Wallwork J. Lung transplantation in patients with systemic diseases: an eleven year experience at Papworth Hospital. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 144-149.
 69. Egan TM, Detterbeck FC, Keagy BA, Turpin S, Mill MR, Wilcox BR. Single lung transplantation for eosinophilic granulomatosis. *South Med J.* 1992; 85: 551-553.
 70. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Thevenet F, Boudard C, Wisendanger T, Loire R, Brune J, Mornex JF. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 288-291.
 71. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T, Milne D, Gibson GJ, Healy M, Corris PA. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax* 1998; 53: 326-327.
 72. Habib SB, Congleton J, Carr D, Partridge J, Corrin B, Geddes DM, Banner N, Yacoub M, Burke M. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998; 53: 323-325.

73. Arceci RJ, Brenner MB, Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998. Apr; 12 (2): 339-357.
74. Dellobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B and the Groupe d' Etude en Pathologie Interstitielle de la Societé de Pathologie Thoracique du Nord. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Resp J* 1996; 9: 2002-2006.

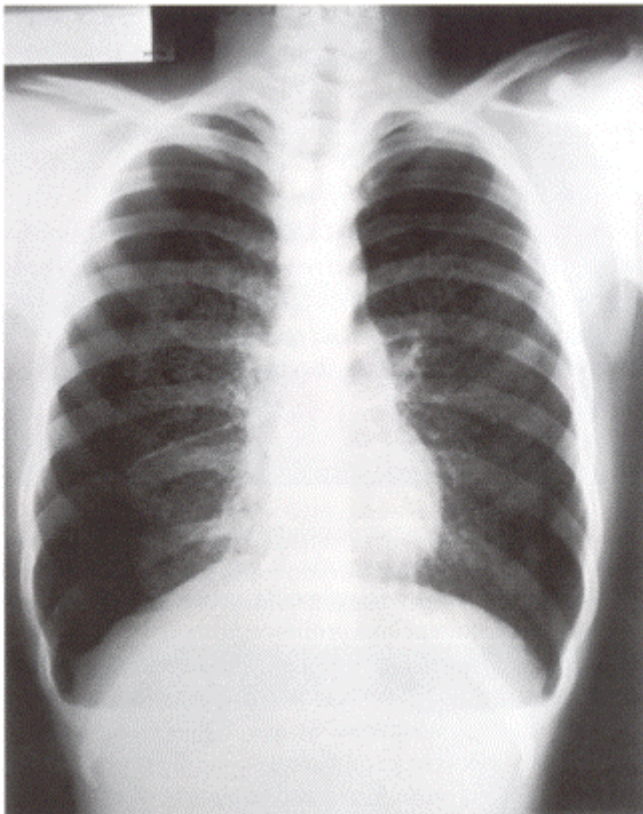
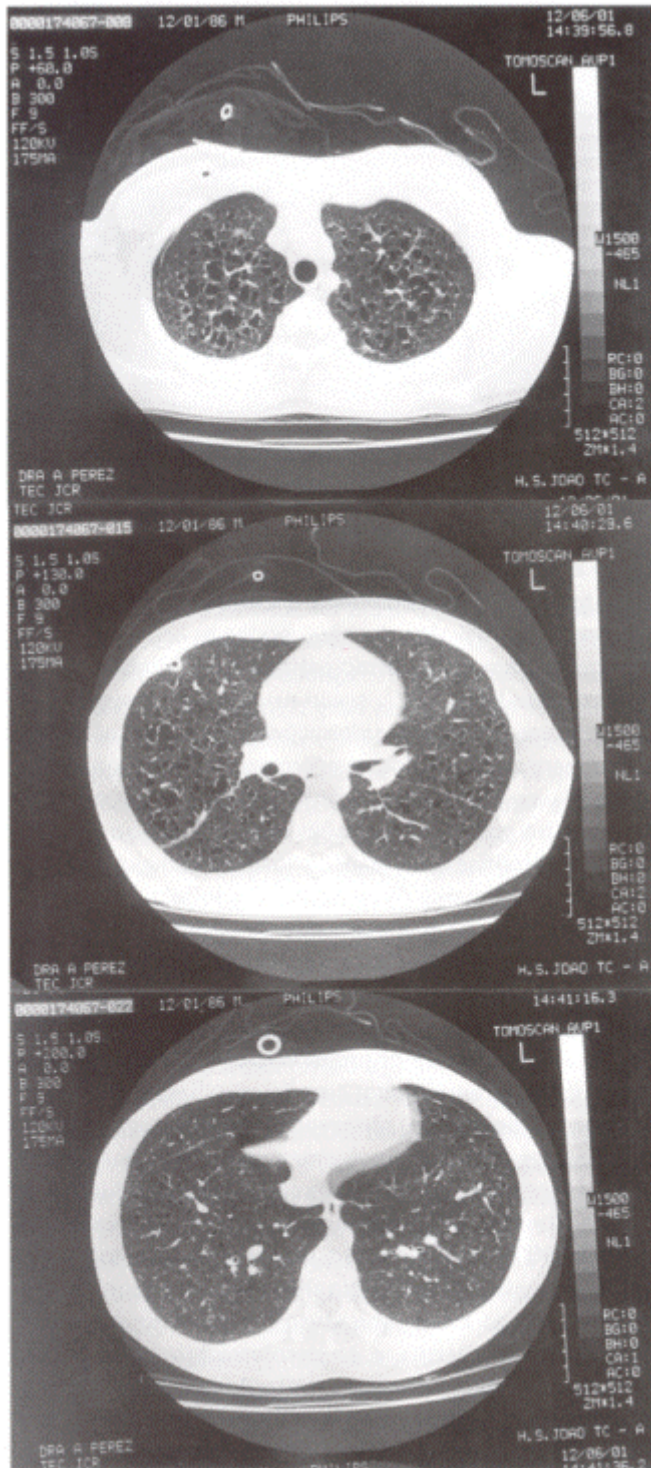


Fig.1- Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Telerradiografia de face do tórax, onde se observa imagem de pneumotórax bilateral.



Figs. 2 a 4 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – TAC torácica com cortes de alta resolução – presença de lesões císticas, mais acentuadamente nos cortes superiores e médios, predominando nos inferiores as lesões nodulares. Pequena lâmina de pneumotórax à direita, no corte superior.

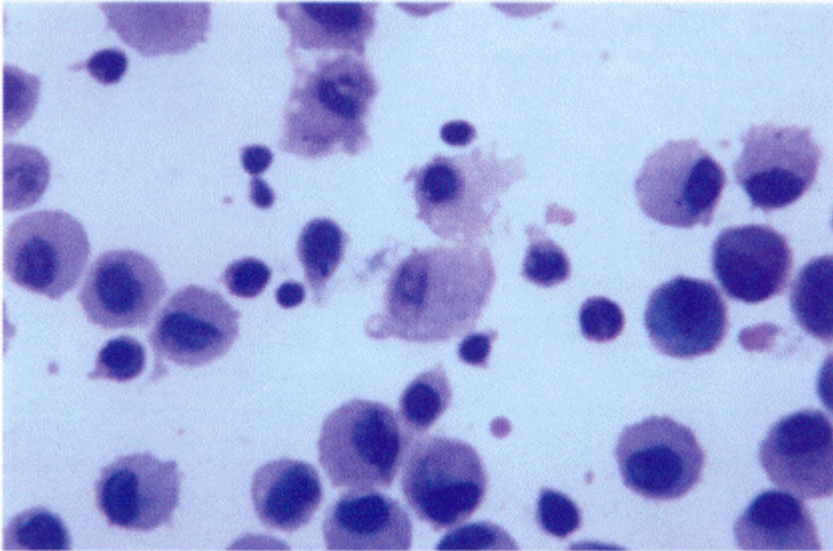


Fig. 5 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – LBA, com presença de macrófagos, linfócitos e eosinófilos.

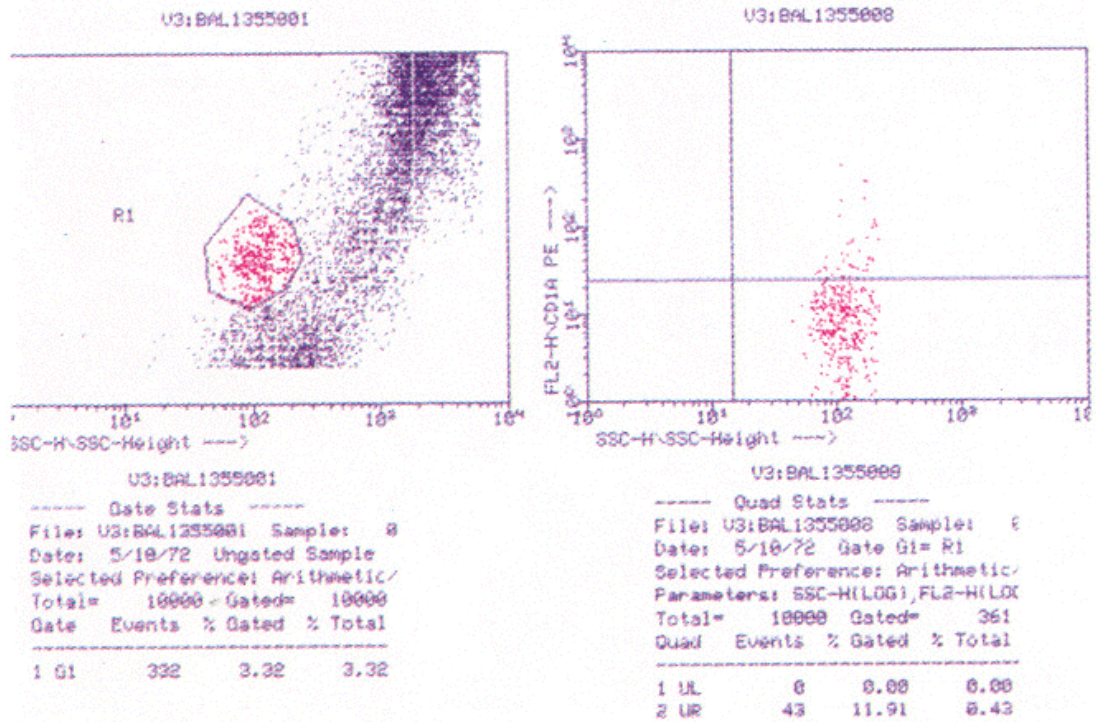


Fig. 6 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Citometria de fluxo com presença de 12% de células CD1a+ por anticorpos monoclonais.

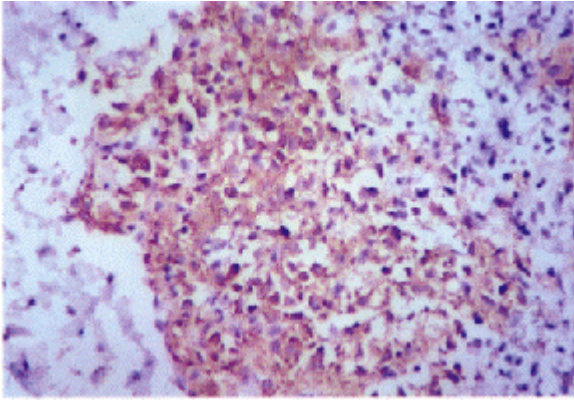


Fig. 7 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Imagem histológica de infiltrado celular constituído por histiócitos de núcleo irregular, com fendas.

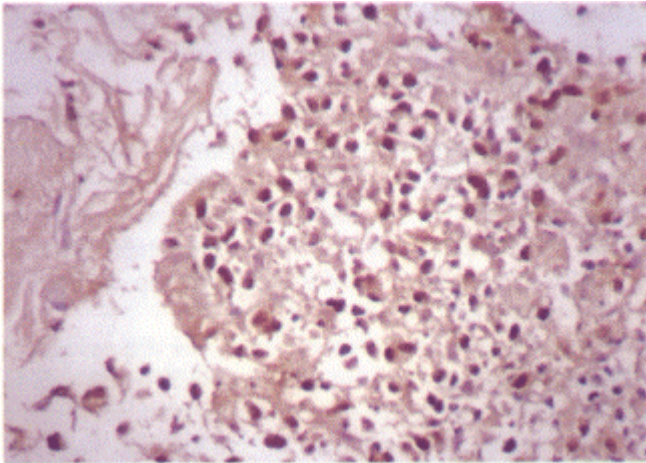


Fig. 8 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Positividade para S100.

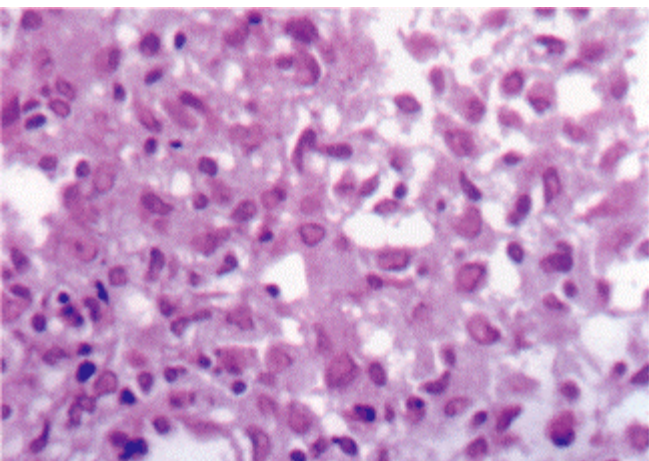


Fig. 9 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Positividade para CD1a.

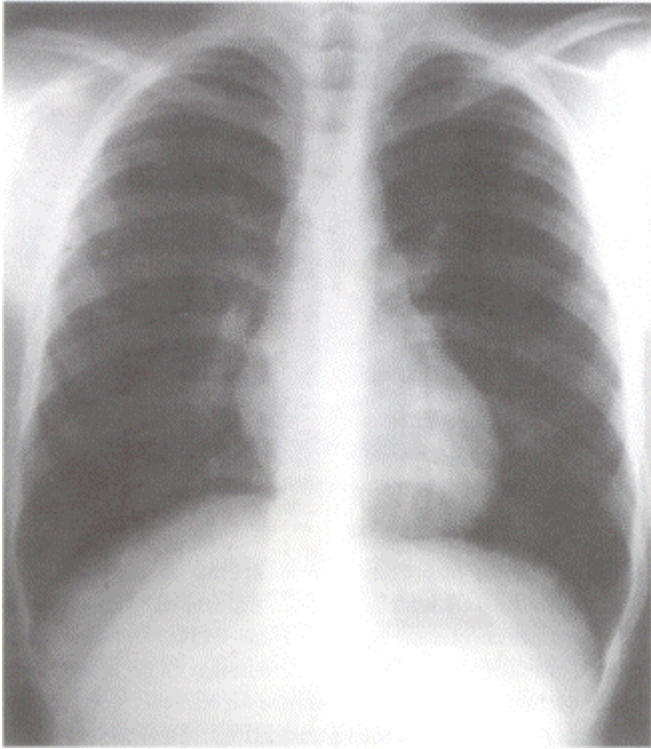


Fig. 10 - Histiocitose pulmonar de células de Langerhans – Telerradiografia do tórax com resolução do pneumotórax bilateral após drenagem torácica, e onde se observa um padrão reticulonodular de distribuição peribroncovascular difusa, mais acentuado nas regiões superiores e médias dos pulmões.