

Histiocitose X: estudo histopatológico de 35 casos

MARCO TULLIO DE ASSIS FIGUEIREDO¹, LOURDES APARECIDA MARQUES²,
THEREZA CHRISTINA MACHADO²

Unitermos: Histiocitose X — Histopatologia

Key words: Histiocytosis X — Histopathology

RESUMO — Trinta e cinco casos de histiocitose X, compreendendo 46 biópsias e uma necrópsia, foram detalhadamente analisados em sua estrutura histopatológica, numa tentativa de encontrar elementos de valor prognóstico. A pesquisa resultou negativa, mas concluiu-se pela manutenção do termo histiocitose X para qualquer forma clínica da doença.

INTRODUÇÃO

Entidades mórbidas caracterizadas histologicamente por se apresentarem formadas de histiócitos, eosinófilos, células gigantes multinucleadas, células xantomizadas e fibrose em proporções variadas e que, afetando esqueleto, linfonodos, pele, fígado, baço, pulmão, aparelho gastrintestinal, dão origem a quadros clínicos de evolução aguda, subcrônica e crônica, foram diversamente denominadas de granuloma eosinófilo, doença de Letterer-Siwe e doença de Hand-Schuller-Christian (ou simplesmente Schuller-Christian). A citação individual dos numerosos trabalhos sobre o assunto torna-se desnecessária, em face das excelentes revisões de Lichtenstein⁽⁸⁾, Oberman⁽¹²⁾ e Lieberman⁽⁷⁾.

De há muito os pesquisadores dividiram-se em dois grupos antagônicos: aqueles que acreditam na individualidade morfológica e clínica das doenças e aqueles que creem numa unidade nosológica dos mesmos. Entre os primeiros estão Merman⁽¹¹⁾, Mc Gavran⁽¹⁰⁾, Sbarbaro⁽¹⁴⁾, Lieberman⁽⁷⁾, Spjut⁽¹⁶⁾ e, entre os segundos, Farber⁽³⁾, Jaffe⁽⁶⁾, Schafer⁽¹⁵⁾, Lichtenstein^(8,9), Avery⁽¹⁾ e Oberman⁽¹²⁾.

Ainda hoje, as três entidades mórbidas descritas são entendidas e definidas como:

1. Granuloma eosinófilo — lesão histiocitária geralmente com numerosos eosinófilos, de localização óssea predominante, com foco único ou múltiplo.

2. Doença de Hand-Schuller-Christian — lesão histiocitária contendo células xantomizadas, de localização óssea craniana, com exoftalmo e diabetes insípido, de curso clínico crônico; pode apresentar focos em outros ossos, linfonodos, etc.

3. Doença de Letterer-Siwe — lesão predominantemente histiocitária, com raríssimos eosinófilos, comprometendo pele, fígado, baço, linfonodos, vísceras e evolução clínica aguda, grave e frequentemente fatal.

Em 1953 Lichtenstein propôs-se a unificar as entidades clínico-patológicas acima sob o nome de histiocitose X, argumentando que, em todas elas, a célula básica era o histiócito, com ou sem fagocitose de restos celulares e lipídeos, variando somente os órgãos e tecidos comprometidos e a evolução clínica. A letra X assinalava o desconhecimento do agente etiológico, que se supunha ser infeccioso, provavelmente virótico⁽⁹⁾. Este conceito unicista mantém-se até os dias de hoje, a despeito de ponderáveis argumentos em contrário.

A melhor argumentação contra procede do excelente trabalho de Lieberman⁽⁷⁾. Este autor, apresentando uma série de 82 doentes com excelente *follow-up*, conclui: "... *The results of our analysis do not support the theory that Letterer-Siwe disease, Hand-Schuller-Christian disease and eosinophilic granuloma represent different aspects of a single nosologic entity.*" Para ele, as doenças de Hand-Schuller-Christian e de Letterer-Siwe não são processos mórbidos *per se*, mas síndromes; a ocorrência da tríade lesões osteolíticas cranianas, exoftalmo e diabetes insípido na primeira é rara e a segunda é frequentemente um linfoma ou processos infecciosos diversos.

Trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

1. Titular do Dep. Anatomia Patológica.

2. Ex-Residente do Dep. Anatomia Patológica.

Diante do exposto, resolvemos analisar os casos de histiocitose X existentes no Departamento de Anatomia Patológica; partindo do quadro histopatológico, procurar elementos que permitissem uma individualização morfo-

TABELA 1
Histiocitose X

Sexo	Masculino	Feminino
	31 (88,5%)	4 (11,5%)
Idade	0 — 10	22 (62,8%)
	11 — 20	8 (22,8%)
	21 — 30	2 (5,7%)
	31 — 40	0 (0%)
	41 — 50	3 (8,5%)
Raça	Caucasiana	Negra
	31 (88,5%)	4 (11,5%)

TABELA 2
Distribuição das lesões por grupo etário

Idade	Foco único	Foco múltiplo
0 — 10	10 (28,5%)	12 (34,2%)
11 — 20	6 (17,1%)	2 (5,7%)
21 — 30	1 (2,8%)	1 (2,8%)
31 — 40	—	—
41 — 50	3 (8,5%)	—

TABELA 3
Histiocitose X

Localização das lesões	Esqueleto	70%
	Pele e partes moles	14%
	Linfonodo	9%
	Cavidade bucal	5%
	Fígado	2%
	Baço	2%

TABELA 4
Achados histopatológicos em 46 biópsias

Células mononucleares	+++	41 (91,3%)
	++	3 (6,5%)
	+	1 (2,1%)
Células eosinófilas	+++	22 (47,8%)
	++	7 (15,2%)
	+	16 (34,7%)
	0	1 (2,1%)
Células gigantes multinucleadas		20 (43,4%)
Necrose		18 (39,1%)
Fibrose		10 (21,7%)
Abscesso eosinófilo		6 (13%)
Células xantomizadas		7 (15,2%)

lógica das três entidades mórbidas, bem como o eventual valor prognóstico do mesmo.

MATERIAL E MÉTODO

De 1953 a 1981 foram encontrados 35 casos de histiocitose X abrangendo 46 biópsias e 1 necrópsia. O sexo masculino concorreu com 31 doentes (88,5%) e o feminino, 4 (11,5%); idêntica distribuição foi verificada nas raças caucasiana e negra, respectivamente; não houve casos na raça mongólica. Os pacientes distribuíam-se da primeira à sexta décadas, com nítida prevalência naquela (tab. 1). Os focos únicos ocorreram em quase todas as décadas, ao passo que os múltiplos restringiram-se às três primeiras; ambos foram mais freqüentes na primeira de-

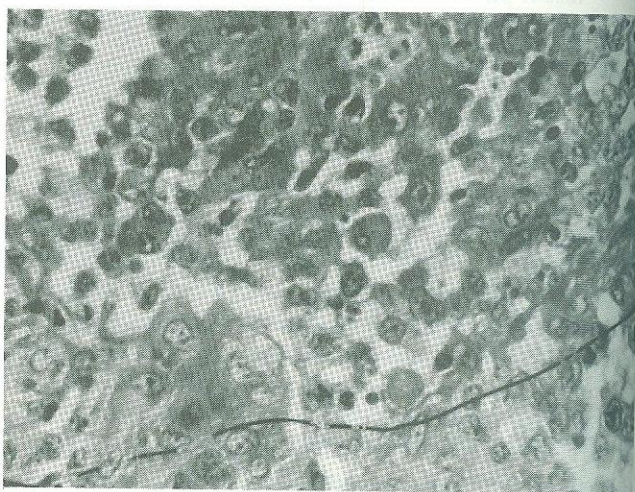


Fig. 1 — Histiócitos isolados ou frouxamente agrupados, citoplasma homogêneo. HE, 400x.

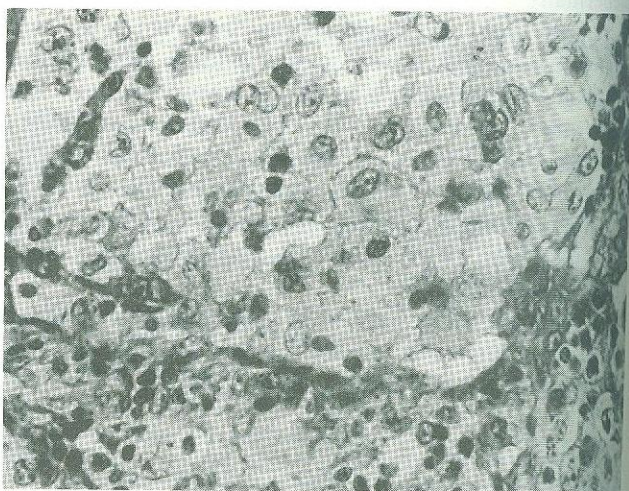


Fig. 2 — Histiócitos agrupados, citoplasma homogêneo e granuloso, alguns vacuolizados. HE, 400x.

cada, com respectivamente 10 (28,5%) e 12 (34,2%) casos (tab. 2). A distribuição anatômica das lesões foi ampla (tab. 3), com nítida preferência para o esqueleto (70%), seguindo-se-lhe pele e partes moles (14%). Nos cortes histológicos, corados pela hematoxilina-eosina, os elementos celulares principais, isto é, as células mononucleares (histiócitos) e os eosinófilos, foram submetidos a contagens por campo de 400x de aumento e os resultados anotados como: de 1 a 10 células, + ; 11 a 30, ++ ; 31 a incontáveis, +++ . As células gigantes multinucleadas foram anotadas como presentes ou ausentes, o mesmo aplicando-se aos focos de necrose, fibrose, abscesso eosinófilo e células xantomizadas.

A célula mononuclear (histiócito) foi bem caracterizada por Jaffe⁽⁶⁾ e sua variada aparência pode ser obser-

vada nas figs. 1, 2, 3, 4 e 5. Ela constitui o elemento citológico básico da lesão, estando presente em todos os casos. Sua ausência inviabiliza o diagnóstico de histiocitose X (tab. 4). A célula eosinófila é polimorfonuclear, com dois a três segmentos nucleares, podendo também exibir núcleo único, esférico (fig. 6); é de distribuição irregular, mas raramente falta (tab. 4). A célula gigante multinucleada é de tamanho variado, possuindo três a inúmeros núcleos (figs. 7 e 8); pode ser sincicial (fig. 8), tem citoplasma homogêneo, discretamente basófilo, podendo apresentar vacúolos; ocorre em pouco menos da metade dos casos (tab. 4); é de origem histiocitária (fig. 8), não devendo ser confundida com os osteoclastos vistos nas lesões osteolíticas⁽¹³⁾. A necrose é comum (fig. 9, tab. 4). A fibrose, menos freqüente, é vista na periferia das lesões,

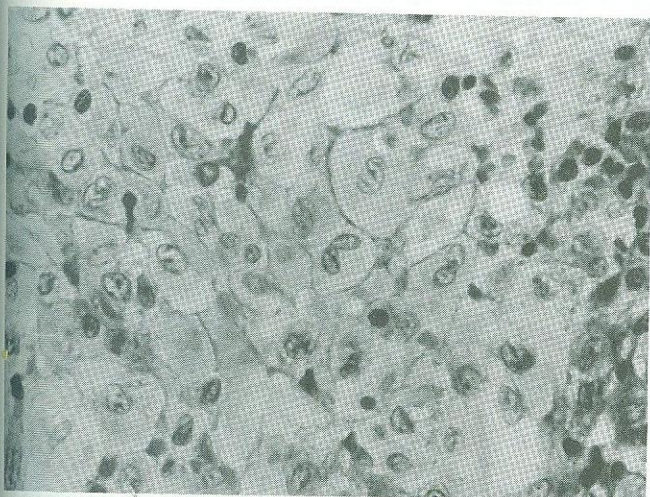


Fig. 3 — Histiócitos agrupados, citoplasma homogêneo, vítreo (*glassy*); núcleos ovais, clivados. HE, 400x.

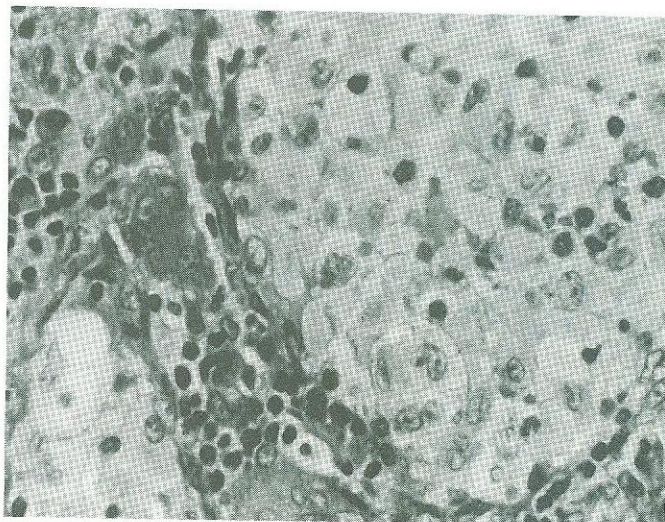


Fig. 4 — Histiócitos com citoplasma vacuolizado. HE, 400x.

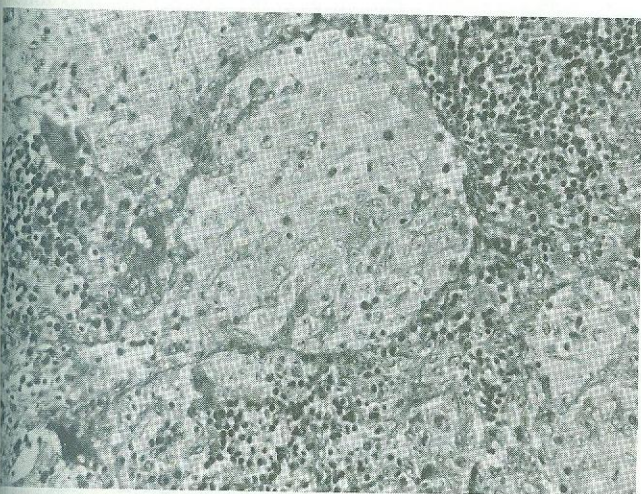


Fig. 5 — Histiócitos em bloco compacto, semelhante a epitélio. HE, 160x.

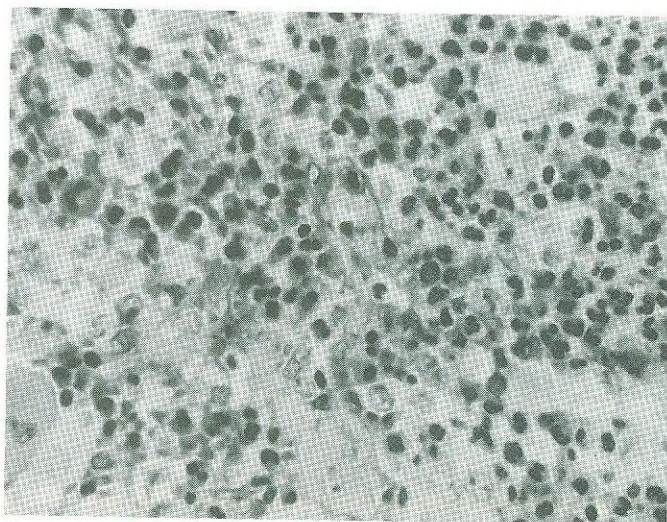


Fig. 6 — Polimorfonucleares eosinófilos. HE, 400x.

principalmente nos ossos, parecendo estar relacionada com processo de regressão (fig. 10, tab. 4). Um achado pouco diferente e curioso é o abscesso eosinófilo, caracterizado pela desintegração celular de eosinófilos (fig. 11, tab. 4). Finalmente, a rara célula xantomizada, que nada mais é que um histiócito em atividade lipofágica (fig. 12, tab. 4).

Isoladamente, nenhum dos elementos celulares integrantes do quadro morfológico da histiocitose X apresenta significado prognóstico. Dos 35 doentes, 5 faleceram. Todos eles apresentavam lesões ricas em histiócitos e eosinófilos, à semelhança dos demais. Em 3 deles, as lesões eram disseminadas (esqueleto, linfonodos, pele e vísceras), a evolução clínica foi má, não tendo havido resposta

ao tratamento. Em 2 as lesões eram monostóticas, mas a evolução clínica é desconhecida.

Apenas 1 paciente foi necropsiado, tendo sido constatada a presença de lesões no esqueleto, fígado, baço, linfonodos e pulmões; a *causa mortis* foi choque hemorrágico por hemoperitônio.

DISCUSSÃO

Em todos os 35 casos (total de 46 biópsias) o quadro histopatológico foi sempre o de granuloma eosinófilo (tab. 4). A única necropsia executada revelou um granuloma eosinófilo disseminado.

Por si só, a estrutura microscópica da histiocitose X não permite que se faça prognóstico. Esse só é possível diante do quadro clínico, na dependência da maior ou

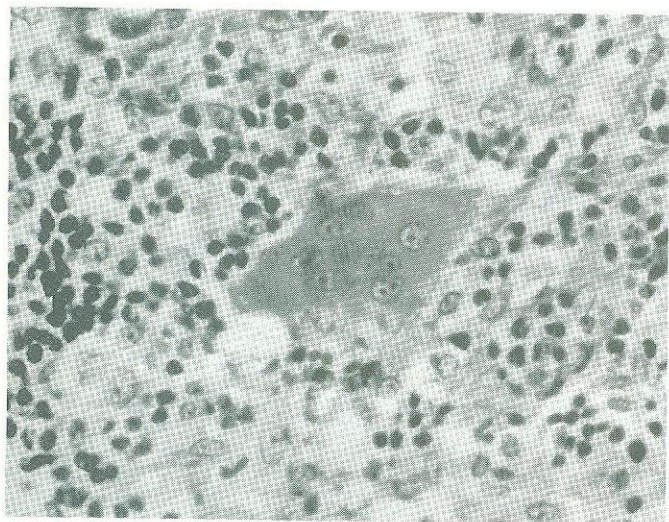


Fig. 7 — Célula gigante multinucleada. HE, 400x.

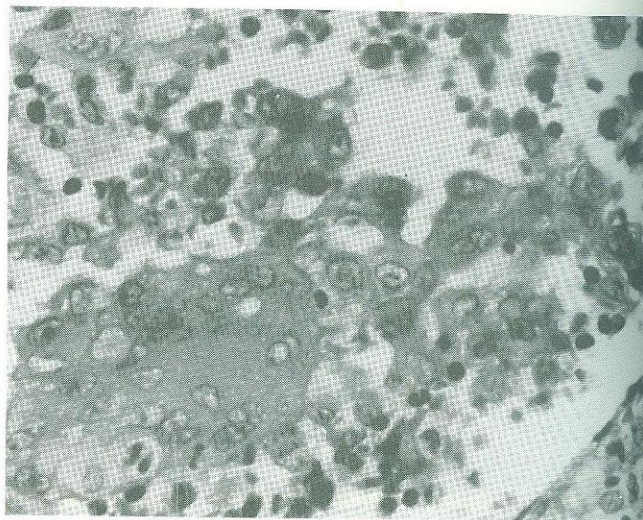


Fig. 8 — Célula gigante multinucleada, tipo sincicial. HE, 400x.

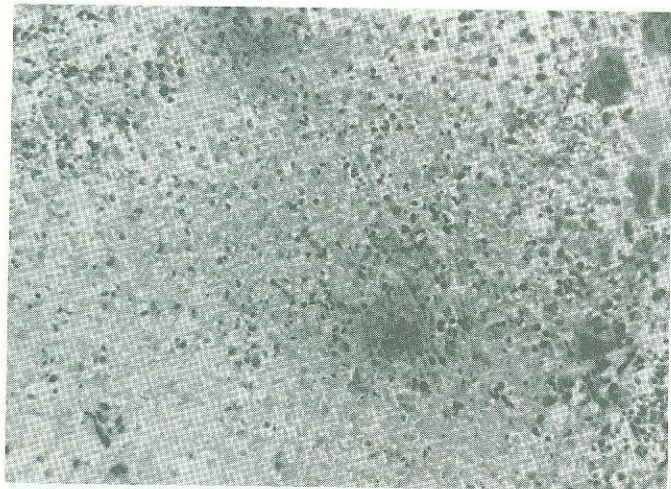


Fig. 9 — Área de necrose, vendo-se na periferia células gigantes com núcleos picnóticos. HE, 400x.

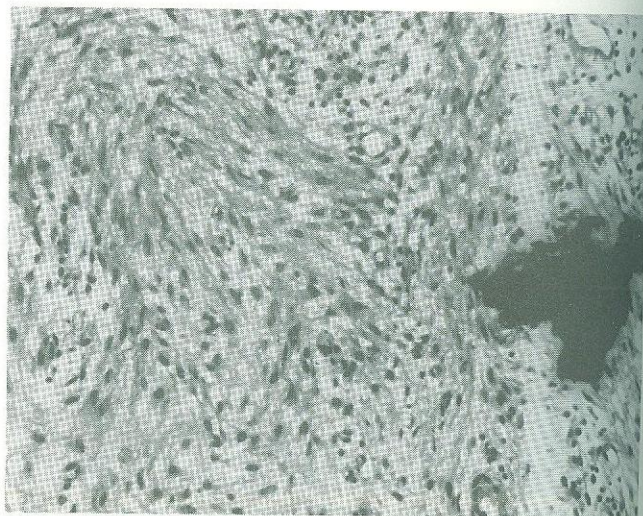


Fig. 10 — Área de proliferação fibroblástica. HE, 160x.

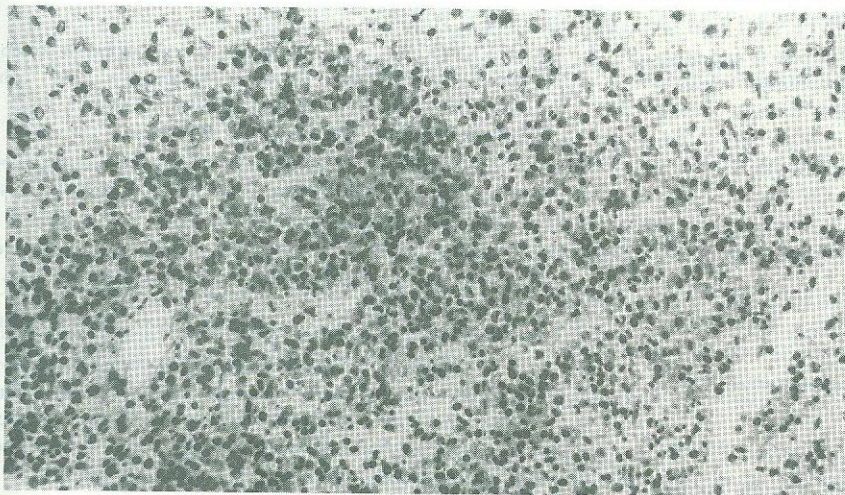


Fig. 11 — Abscesso eosinófilo. HE, 160x.

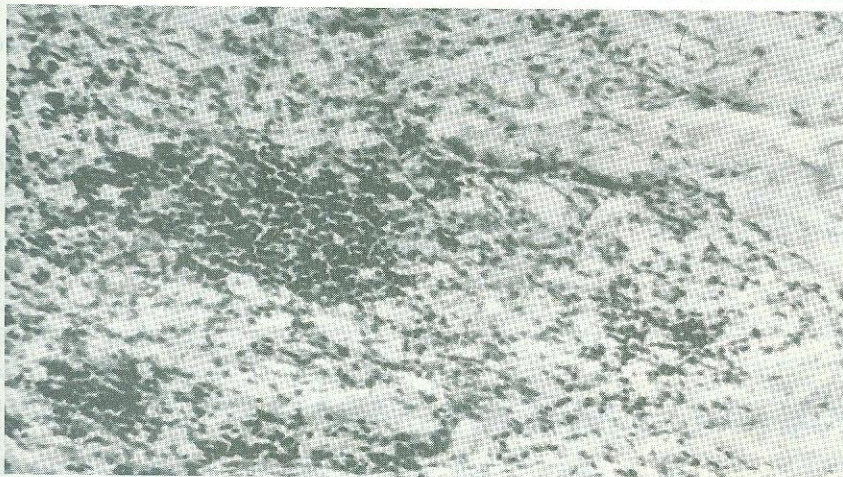


Fig. 12 — Células xantomizadas. HE, 160x.

menor disseminação e do comprometimento visceral. Nisso concordamos com Oberman⁽¹²⁾.

A nosso ver, as denominações de doença de Letterer-Siwe e doença de Hand-Schuller-Christian devem ser deixadas de lado. A primeira por ser uma síndrome⁽⁷⁾ e a segunda por constituir-se num quadro clínico de ocorrência pouco freqüente (lesão esteolítica craniana, exoftalmo e diabetes insípido). Aqui, estamos de acordo com Oberman⁽¹²⁾ e Lieberman⁽⁷⁾, mas discordamos de Lichtenstein⁽⁸⁾ e de Franco⁽⁴⁾.

CONCLUSÕES

1. A histiocitose X é uma doença que apresenta quadro histopatológico definido, formado por histiócitos e eosinófilos em proporções variadas, acometendo principalmente os ossos, mas disseminando-se para a pele, linfonodos e vísceras.

2. O quadro histopatológico não tem valor prognóstico.

3. Devido à inespecificidade nosológica e morfológica, as denominações doença de Letterer-Siwe e doença de Hand-Schuller-Christian devem ser abandonadas.

4. A subdivisão da histiocitose X deve obedecer somente a critérios clínicos.

5. Até a eventual descoberta do agente ou agentes etiológicos, o nome histiocitose X deve ser mantido.

SUMMARY

In the search for prognostic elements, 35 cases of histiocytosis X (46 biopsies and 1 necropsy) had their histopathology structure carefully examined. No element was found to be helpful. It was concluded that the term histiocytosis X should be used to designate any clinical aspect of the disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVERY, ME; McAFEE, JG; GUILD, HG The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease: a study of forty cases. *Am. J. Med.* 22: 636-652, 1957.
2. ENGELBRETH-HOLM, J; TEILUM, G; CHRISTENSEN, E Eosinophil granuloma of bone — Schuller-Christian's disease. *Acta Med. Scand.* 118: 292-312, 1944.
3. FARBER, S The nature of "solitary or eosinophilic granuloma" of bone. *Am. J. Pathol.* 17: 625-629, 1941.
4. FRANCO, PCF; DABBUR, G; PETRILLI, AS; D'ANDREA, ML; GIANOTTI FILHO, O; MOREIRA, FA; BIANCHI, A Histiocitose X: observações clínicas, patológicas e terapêuticas. *Acta Oncol. Bras.* 1: 79-86, 1977.
5. GREEN, WT & FARBER, S Eosinophilic or solitary granuloma of bone. *J. Bone Joint Surg.* 24: 449-526, 1942.
6. JAFFE, HL & LICHTENSTEIN, L Eosinophilic granuloma of bone: a condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to the skeleton, and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease. *Arch. Pathol.* 37: 99-118, 1944.
7. LIEBERMAN, PH; JONES, CR; DARGEON, HWK; BEGG, CF A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schuller-Christian syndrome and Letterer-Siwe syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 48: 375-400, 1969.
8. LICHTENSTEIN, L Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Schuller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch. Pathol.* 56: 84-102, 1953.
9. LICHTENSTEIN, L Histiocytosis X (eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease). *J. Bone Joint Surg. (Am)* 46: 76-90, 1964.
10. Mc GAVRAN, MH & SPADY, HA Eosinophilic granuloma of bone: a study of twenty-eight cases. *J. Bone Joint Surg. (Am)* 42: 979-992, 1960.
11. MERMANN, AC & DARGEON, HW The management of certain nonlipid reticuloendothelioses. *Cancer*, 8: 112-122, 1955.
12. OBERMAN, HA Idiopathic histiocytosis: a clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease. *Pediatrics*, 28: 307-327, 1961.
13. OTANI, S & EHRLICH, JC Solitary granuloma of bone: simulating primary neoplasm. *Am. J. Pathol.* 16: 479-493, 1940.
14. SBARBARO Jr., JL & FRANCIS, KC Eosinophilic granuloma of bone. *JAMA* 178: 706-710, 1961.
15. SCHAFER, EL Nonlipid reticulo-endotheliosis: Letterer-Siwe's disease: a report of three cases. *Am. J. Pathol.* 25: 49-73, 1949.
16. SPJUT, HJ; DORFMAN, HD; FECHNER, RE; ACKERMAN, LV Eosinophilic granuloma. In: *Tumor of bone and cartilage*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1971. p. 239 (atlas of tumor pathology, 5.).

PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.