

GRANULOMA EOSINÓFILO DO OSSO: O PAPEL DA RADIOTERAPIA.

MARIA IZABEL S. PINEL¹, LUIÍS SOUHAMI², ANTONIO TADEU RODRIGUES¹,
SÉRGIO LANNES VIEIRA¹.

Instituto Nacional de Câncer, RJ.

RESUMO

Os prontuários de 13 pacientes com granuloma eosinófilo do osso matriculados no Serviço de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, no período de 1964 a 1983 foram analisados. A doença afetou o sexo masculino em sete casos e o feminino em seis. A idade média foi de 18 anos, com uma variação entre 2 e 40 anos. Períodos de seguimento variaram de 9 meses a 18 anos. O comprometimento ósseo foi único em sete pacientes (54%) e múltiplo em seis (46%). O osso mais comprometido foi o parietal (cinco pacientes – 38%), seguido do fêmur em quatro pacientes (31%). Todos os pacientes receberam radioterapia com Cobalto-60 ou radioterapia convencional. As doses-tumor variaram de 800 rads a 3000 rads. Controle local foi obtido em 76,5% dos pacientes (13/17 lesões tratadas). Em pacientes com menos de 15 anos de idade, 1200 rads foram suficientes para controle da doença. Para os adultos, o controle local foi obtido com 2000 rads. Em nove pacientes (69%) completo desaparecimento das lesões ósseas foi alcançado pós-radioterapia. O período médio de regeneração óssea foi de 10 meses (variando de dois a 28 meses). Somente um paciente faleceu; o óbito decorreu de doença intercorrente. A radioterapia é uma forma eficaz de tratamento para granuloma eosinófilo comprometendo o osso, embora novas lesões possam aparecer mais tarde, mesmo quando cura total é obtida nas lesões únicas.

UNITERMOS: *Granuloma eosinófilo; radioterapia; tecido ósseo; granuloma*

INTRODUÇÃO

A histiocitose X compreende um grupo de síndromes (Doenças de Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian, granuloma eosinófilo) descritas independentemente umas das outras, mas que podem se agrupar, apresentando um aspecto histopatológico comum, e de etiologia desconhecida.

O granuloma eosinófilo foi descrito como uma nova entidade clínica, em 1940, por Otani e Ehrlich¹⁷ sob a denominação de granuloma solitário do osso. Posteriormente, Jaffe e Lichtenstein⁷ definiram esse quadro clínico como granuloma eosinófilo ósseo. Farber⁴, Green e Farber⁵ mostraram que o granuloma eosinófilo podia aparecer também em múltiplas localizações (ósseas e viscerais) e admitiram sua possível relação com as enfermidades de Hand-Schüller-Christian e de Letterer-Siwe. Em 1953, Lichtenstein¹² propôs o termo genérico de Histiocitose X para esse complexo grupo de doenças histiocitárias.

Todas as hipóteses existentes que classificam o granuloma eosinófilo como uma neoplasia, um processo inflamatório ou infeccioso, ou uma manifestação alérgica não foram ainda suficientemente comprovadas.

O granuloma eosinófilo é freqüentemente uma lesão única, mas pode se apresentar como lesões múltiplas. O crânio é o local mais afetado, mas as costelas, fêmur, vértebras, pélvis, mandíbula e úmero podem também estar comprometidos. A radiografia pode sugerir o diagnóstico, mas confirmação pela biópsia é essencial em todos os casos.

O quadro histopatológico é caracterizado pela proliferação difusa de histiócitos com ou sem formação de granuloma. Em alguns estágios, massas de eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e grandes histiócitos podem estar presentes nas lesões²².

Segundo Sweet²³ o granuloma eosinófilo consiste de células semelhantes aos histiócitos e de provável origem reticuloendotelial.

¹Médico da Seção de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer. ²Chefe da Seção de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer. Trabalho apresentado no Xº CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA; Salvador, Ba, outubro de 1983. Endereço para correspondência: Dra. Maria Izabel Sathler Pinel – Instituto Nacional de Câncer, Seção de Radioterapia, Praça da Cruz Vermelha, 23, Rio de Janeiro, RJ, 20.230. Os autores agradecem a valiosa assistência da Sra. Lourdes de Castro de Almeida.

O estudo em microscopia eletrônica confirma o polimorfismo celular encontrado ao exame histopatológico da lesão de granuloma eosinófilo e permite demonstrar a presença de "corpos X" no citoplasma das células histiocitárias do granuloma, levando a um diagnóstico com uma precisão suplementar^{10, 11}.

O quadro clínico apresenta-se com dores frequentemente pouco intensas e/ou massa tumoral, no segmento ósseo comprometido. Sinais inflamatórios, febre, aceleração da VHS podem estar presentes^{1, 20}.

As lesões de granuloma eosinófilo podem ser controladas pelas irradiações ou cirurgia, e em poucos casos, foi observada regressão espontânea das mesmas^{14, 16, 20}.

Este trabalho compreende um estudo retrospectivo de 13 pacientes portadores de granulomas eosinófilo comprometendo o osso, matriculados e tratados no Serviço de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer. (INCa), no período de 1964 a 1983.

MATERIAL E MÉTODO

Uma análise retrospectiva de 13 pacientes com granuloma eosinófilo do osso, matriculados no Serviço de Radioterapia do INCa, de dezembro de 1964 a janeiro de 1983 foi realizada.

O comprometimento ósseo foi único em sete pacientes e múltiplo em seis. Vinte e uma lesões foram tratadas para um total de 26 lesões

detectadas. Os tratamentos efetuados não obedeceram a uma rotina pré-estabelecida.

Nove lesões foram tratadas com radioterapia exclusiva. Uma combinação de métodos terapêuticos foi realizada conforme revela a tabela 1. Cinco lesões não receberam nenhuma forma de terapia.

A idade mediana dos pacientes foi de 14 anos com uma variação de 2 a 40 anos. A doença acometeu sete pacientes com menos de 15 anos.

Sete pacientes eram do sexo masculino e seis do feminino.

Os sinais e sintomas mais frequentemente encontrados foram massa tumoral (61%), dor local (54%), linfadenopatia (23%) e otorrêia (15%). Fratura patológica ocorreu em um paciente com lesão do úmero e foi o sinal inicial da doença.

O tempo médio entre o início da sintomatologia e a data da matrícula foi de 8 meses.

Todos os pacientes tiveram diagnóstico histopatológico confirmado.

O aspecto radiológico encontrado foi de lesão osteolítica, bem circunscrita e sem halo de esclerose.

Os ossos mais comprometidos estão apresentados na tabela 2. O osso parietal foi o mais afetado (5 pacientes), sendo que um paciente apresentava comprometimento bilateral.

O comprometimento ósseo foi único em sete pacientes (54%) e múltiplo em seis pacientes (46%).

TABELA 1 – MÉTODOS TERAPÊUTICOS EMPREGADOS

LOCAL	Nº DE LESÕES	MÉTODOS TERAPÊUTICOS						
		CR	RXT	CR+RXT	CR+QT+Pr	RXT+QT+Pr	QT+Pr	S/Tratº
CRÂNIO:								
ÓRBITA	1			1				
FRONTAL	3		2	1				
PARIETAL	6		2	1		1		2
TEMPORAL	1					1		
OCCIPITAL	1						1	
MASTÓIDE	1		1					
CALOTA CRANIANA	1							
ESQUELETO:								
MANDÍBULA	1		1					
FÊMUR	4	1	2					1
TÍBIA	1			1				
ÚMERO	3	1		1	1			
CÚBITO	1			1				
VÉRTEBRA	1		1					
ILÍACO	1							1
TOTAL	26	2	9	6	1	2	1	5

RXT – Radioterapia; CR – Cirurgia; QT – Quimioterapia; Pr – Prednisona.
QT – Vinblastina, Metrotrexate e Ciclofosfamida.

TABELA 2 – OSSOS MAIS FREQUENTEMENTE COMPROMETIDOS

OSSO	Nº PACIENTES	(%)
PARIETAL	5	38
FÊMUR	4	31
FRONTAL	3	23
ÚMERO	3	23

TRATAMENTO E RESULTADOS

Todos os 13 pacientes receberam tratamento pelas irradiações, mas nem todas as 26 lesões foram irradiadas.

A tabela 1 apresenta os locais de comprometimento ósseo e o tratamento a que foram submetidas as lesões.

Seis pacientes foram submetidos à ressecção tumoral (9 lesões) e sete pacientes à biópsia da lesão tumoral (7 lesões).

Seis pacientes foram submetidos à ressecção tumoral (9 lesões) e sete pacientes à biópsia da lesão tumoral (7 lesões).

Dezessete lesões foram tratadas com Cobaltoterapia ou radioterapia convencional, com doses variando de 800 a 3000 rads.

A tabela 3 revela a distribuição das doses de tratamento conforme a localização da lesão e a idade do paciente.

Novas lesões ósseas desenvolveram-se num período de 7 meses a 6 anos. Ilustramos o caso de um paciente do sexo masculino com 12 anos de idade e que apresentou 2 lesões ósseas tratadas pelas irradiações. Em outubro de 1969 (figura 1) apresentou lesão osteolítica no osso frontal esquerdo, que foi tratada com 2000 rads em 3 semanas, 180 KV.

Três meses depois, (figura 2), observa-se uma resposta parcial ao tratamento, com início de regeneração óssea. Quatorze meses após a radioterapia (figuras 3 e 4), houve cicatrização completa da lesão. No entanto, uma nova lesão apareceu na mandíbula. Essa região foi tratada com

1500 rads em 2 semanas, 300 KV, com regeneração óssea completa sendo obtida quase 3 anos após. Esse paciente permanece sem evidência de doença cinco anos após o término da radioterapia (figura 5).

O controle local obtido com as diversas formas de tratamento, em que se utilizou a radioterapia foi de 76,5% (13/17). Em nove lesões tratadas com radioterapia exclusiva e seis lesões nas quais cirurgia e radioterapia foram empregadas, o controle local foi de 69% e 67%, respectivamente.

As outras combinações terapêuticas (Tabela 1) foram usadas num número reduzido de lesões e portanto não foram incluídas nessa análise.

O controle local nos pacientes menores de 15 anos de idade foi obtido com 1200 rads. Nos adultos, uma dose de 2000 rads foi necessária.

Em 9 pacientes (69%), regeneração óssea foi obtida. Isso variou de 2 a 28 meses após a radioterapia, com um período médio de 10 meses.

O seguimento médio foi de 6 anos e 6 meses, variando de 9 meses a 18 anos. A sobrevivência global em 5 anos foi de 100% e em 18 anos de 85,7% ± 13,2% (figura 6). Somente um paciente veio a falecer e o óbito decorreu de doença intercorrente.

DISCUSSÃO

Granuloma eosinófilo é uma doença crônica que acomete mais freqüentemente a criança e o adulto jovem com lesões ósseas geralmente monotópicas¹⁵. Pode ocorrer também em pessoas idosas¹¹. Podem ser observadas lesões múltiplas, mas a lesão única ocorre em 70-72% dos casos^{15, 24}. O comprometimento ósseo foi único em 54% de nossos casos.

As localizações a nível do crânio e fêmur são as mais freqüentes²⁵. Em nosso trabalho, o parietal foi afetado em 38% e o fêmur em 31% dos pacientes.

As lesões do corpo vertebral apresentam-se mais comumente na coluna torácica, com colapso parcial ou completo (vértebra plana), levando a dor local^{2, 19}. Tivemos um paciente

TABELA 3 – RADIOTERAPIA – TOTAL DE DOSES (RAD)

LOCAL	Nº DE LESÕES	800		1200		1400		1500		1800		2000		3000	
		C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A
CRÂNIO	10	—	—	—	1	—	1	3	—	—	1	2	2	—	—
ESQUELETO	7	1	—	3	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	1
TOTAL	17	1	—	3	1	—	1	5	—	—	1	2	2	—	1

C = ≤ 15 anos ; A = adulto

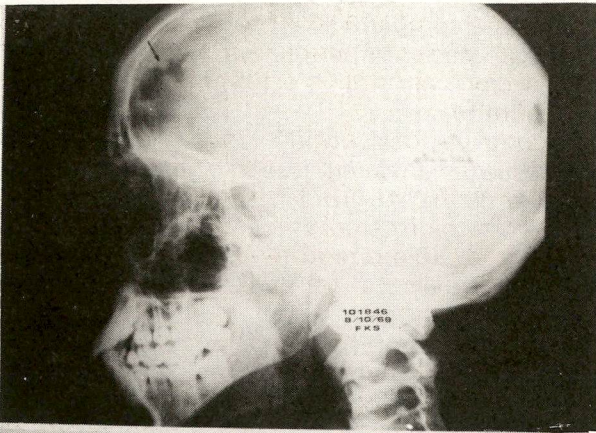


FIGURA 1 — Granuloma eosinófilo de região frontal esquerda (seta).

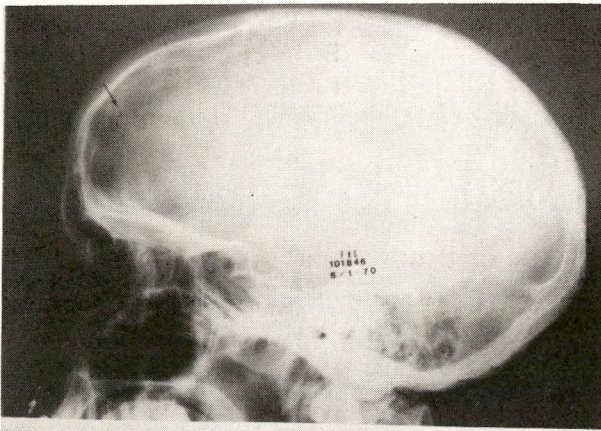


FIGURA 2 — Resposta parcial observada 3 meses após radioterapia.

com colapso do corpo de T-10, sendo a lesão controlada após tratamento pelas irradiações.

As lesões de partes moles ocorrem frequentemente em associação ao comprometimento ósseo. Cinberg³ relatou o comprometimento linfático freqüente da cadeia cervical anterior, mas raramente foi uma característica clínica fundamental. Três (23%) de nossos pacientes apresentaram-se com linfonodos palpáveis, que não tiveram comprovação histopatológica.

Granuloma eosinófilo pode afetar o osso temporal e destruir a córtex da mastóide, o tímpano e estender-se para os canais semicirculares e a cóclea. Geralmente são lesões que se tornam infectadas, confundindo-se com otomastoidite crônica²³. Tivemos um paciente com um quadro semelhante a esse.

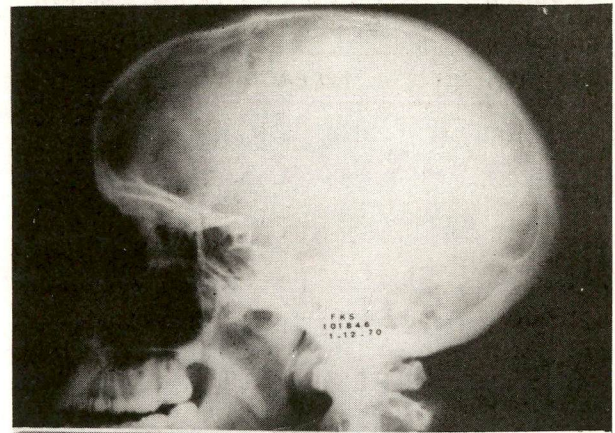


FIGURA 3 — Cicatrização completa da lesão observada 14 meses após tratamento.

A radioterapia e/ou a cirurgia foram eficazes no controle local das lesões. Houve controle local em 76,5% (em 13 lesões entre 17 tratadas).

Em 9 pacientes (69%) completo desaparecimento das lesões ósseas foi alcançado seguindo radioterapia. O período médio de regeneração óssea foi de 10 meses, variando de 2 a 28 meses após radioterapia.

O granuloma eosinófilo tem alta radiosensibilidade e responde bem a doses baixas de radioterapia. Controle local nos pacientes ≤ 15 anos de idade foi obtido com 1200 rads e nos adultos com 2000 rads.

O estudo da resposta ao tratamento pelas irradiações tem mostrado que manifestações clínicas do processo de regeneração óssea ocorrem antes da resposta radiológica. A dor local torna-se menos evidente após poucos dias de tratamento, já desaparecendo ao fim do mesmo. Isso já foi também observado por outros autores¹⁸.

Nenhuma diferença em tempo e grau de regeneração óssea entre os ossos chatos e longos, lesões solitárias ou múltiplas, foi observada em nosso estudo, em concordância com os resultados de Pereslegin¹⁸, de que são lesões igualmente radiosensíveis.

As crianças com granulomas múltiplos ou evidência de doenças extra-ósseas são consideradas candidatas à quimioterapia por alguns autores²¹. Quimioterapia foi utilizada em três pacientes que apresentavam comprometimento ósseo múltiplo e linfático. Esse método terapêutico foi associado à radioterapia e/ou cirurgia, tornando bastante difícil a avaliação desses resultados. No entanto, a quimioterapia é raramente indicada em lesão única, visto que a cirurgia ou radioterapia em baixas doses geralmente controlam a doença localizada.

Entre as histiocitoses, o granuloma eosinófilo tem o melhor prognóstico. Na nossa série,

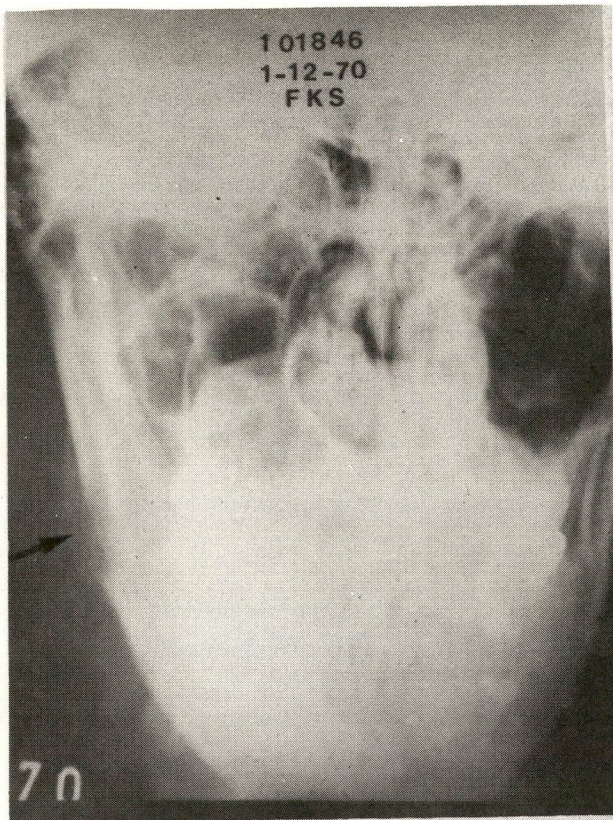


FIGURA 4 — Nova lesão evidenciada na hemi-mandíbula direita (seta).

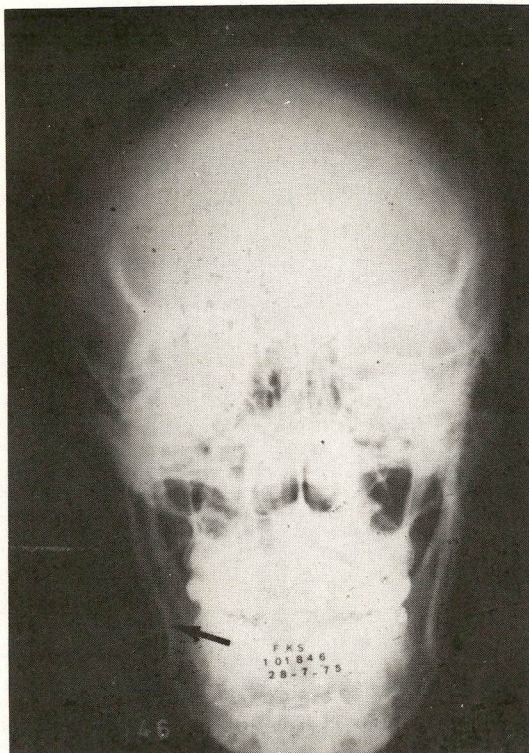


FIGURA 5 — Completa cicatrização da lesão foi obtida 3 anos após radioterapia. O paciente permanece sem evidência de doença 5 anos após tratamento (seta).

GRANULOMA EOSINÓFILO — INCo.

1964 - 1983

SOBREVIDA GLOBAL.

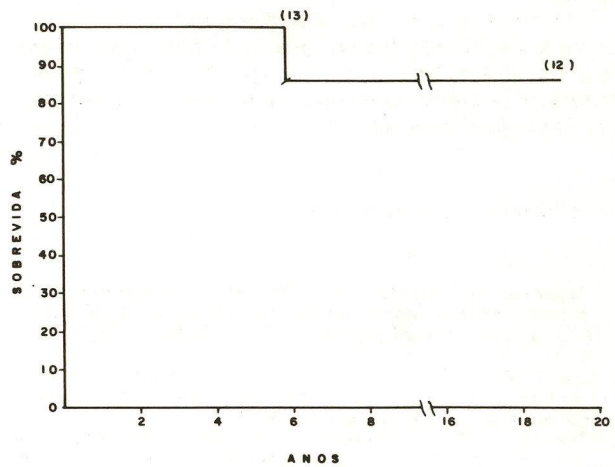


FIGURA 6 — Sobrevida atuarial.

a sobrevida global foi de 100% em 5 anos e de 85,7% ± 13,2% em 18 anos.

Apesar do longo período de seguimento não tivemos seqüelas decorrentes do tratamento, tumores secundários às irradiações ou associação do granuloma eosinófilo com Doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin, conforme relatado na literatura^{6, 8, 9, 13}. Fratura patológica é uma complicação temível do granuloma eosinófilo nos ossos longos. O ortopedista tem um papel importante na prevenção de deformidades ósseas, antecipação e prevenção de complicações e manutenção da função do osso afetado.

A radioterapia é uma forma eficaz de tratamento para granuloma eosinófilo comprometendo o osso, embora novas lesões possam aparecer mais tarde, mesmo quando a cura total é obtida nas lesões únicas.

SUMMARY

The records of 13 patients with eosinophilic granuloma of bone seen at the Radiation Oncology Department of the Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, between 1964 and 1983 were reviewed. There were 7 males and 6 females, ranging in age from 2 to 40 years with a mean age of 18 years. Follow up periods ranged from 9 months to 18 years.

The solitary form of the disease was seen in 7 patients and in 6 it was multiple. The most commonly affected bone was the parietal (5 patients — 38%) followed by the femur in 4 patients. All patients received radiation treatment delivered either by Cobalt 60 machine or ortovoltage X ray therapy. Tumor doses varied from 800 rad to 3000 rad. Local control was obtained in 76,5% of the patients (13/17 treated lesions). In patients under 15 years of age, 1200 rad seemed sufficient to control the disease. Local control in adults was obtained with 2000 rad.

In 9 patients (69%) complete disappearance of bone lesions was achieved following radiotherapy. The mean period for bone tissue repair was 10 months (range 2 to 28 months).

Only one patient died; death resulted from intercurrent disease. Radiotherapy is an effective form of therapy for eosinophilic granuloma of bone although new lesions may appear later on, even when complete healing is obtained with solitary lesions.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Augereau, B., Thuilleux, G. e Moinet, P.: Granulome éosinophile des os. A propos de 15 observations dont 10 suivies avec un recul moyen de 4 ans. J. Chir. (Paris), 1977, 113, 2, 159.
- Bunch, W. H.: Orthopedic and rehabilitation aspects of eosinophilic granuloma. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Summer 1981, 3, 2, 151.
- Cinberg, J. Z.: Eosinophilic granuloma in the head and neck: a five year review with report of an instructive case. The Laryngoscope, 1978, 88, 1281.
- Farber, S.: The nature of solitary or eosinophilic granuloma of bone. Amer. J. Path., 1941, 17, 625.
- Green, W. T., e Farber, S.: Eosinophilic or solitary granuloma of bone. J. Bone Joint Surg., 1942, 24, 499.
- Hoste, R. J. L., Arrowsmith, W. R., Leonard, G. L. e McGaw, H.: Eosinophilic granuloma occurring in a patient with Hodgkin Disease. Human Pathology, June 1982, 13, 6, 592.
- Jaffe, H. L. e Lichtenstein, L.: Eosinophilic granuloma of bone. Arch Path., 1944, 37, 99.
- Kjeldsberg, C.R. e Kim, H.: Eosinophilic granuloma as an incidental finding in malignant Lymphoma. Arch Pathol. Lab. Med., March 1980, 104, 137.
- Komp, D.M.: Long-term sequelae of histiocytosis X. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Summer 1981, 3, 2, 165.
- Kullberg, F. C., Funahashi, A. e Siegesmund, K. A.: Pulmonary Eosinophilic Granuloma: Electron microscopic detection of X-Bodies on lung lavage cells and transbronchoscopic lung biopsy in one patient. Annals of Internal Medicine, February 1982, 96, 2, 188.
- Le Sec, G., Gogusev, J. e Receveur, M.: Granulome éosinophile crânien chez un homme de 68 ans. Etude en microscopie électronique. La Nouvelle Presse Médicale, 24 Juin 1978, 7, 25, 2260.
- Lichtenstein, L.: Histiocytosis X. Integration of Eosinophilic Granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease", "Schuller-Christian disease", as a related manifestations of a single nosologic entity. Arch. Pathol., 1953, 56, 84.
- Matus-Ridley, M., Raney, R. B., Thawerani, H. e Meadows, A. T.: Histiocytosis X in children: Patterns disease and results of treatment. Medical and Pediatric Oncology, 1983, 11, 99.
- Moss, W. T., Brand, W. N., Battifora, H.: Radiation Oncology. Saint Louis, 1973, The C. V. Mosby Company, fourth edition, pg 554.
- Mukadam, F. K. e Pinto, J. M.: Eosinophilic Granuloma. Ind. J. Cancer, 1977, 14, 92.
- Nesbit, M. E., O'Leary, M., Dehner, L. P. e Ramsay, N. K. C.: The immune system and the histiocytosis syndromes. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Summer 1981, 3, 2, 141.
- Otani, S. e Ehrlich, J. C.: Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm. Amer. J. Path., 1940, 16, 479.
- Pereslegin, I. A., Ustinova, V. F.: Podlyaschuk, E. L.: Radiotherapy for eosinophilic granuloma of bone. Int. Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, March 1981, 7, 3, 317.
- Richter, M. P. e D'Angio, G. J.: The role radiation therapy in the management of children with histiocytosis X. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Summer 1981, 3, 2, 161.
- Schweigsuth, O.: Tumeurs solides de l'enfant. Paris, 1979, Flammarion Médecine-Sciences, pg 97.
- Starling, K. A.: Chemotherapy of histiocytosis. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Summer 1981, 3, 2, 157.
- Sutow, W. W., Vietti, T. J. e Fernbach, D.J.: Clinical Pediatric Oncology, Saint Louis, 1977, The C. V. Mosby Company, pg. 467.
- Sweet, R. M., Kornblut, A. D. e Hyams, V. J.: Eosinophilic Granuloma in the temporal bone. The Laryngoscope, October 1979, LXXXIX, 10, Part 1, 1545.
- Urgel, R., Rallo, R., Pastrana, F., Crespo, J. e Marañón, A.: Granuloma óseo eosinófilo. Comentarios sobre un caso con estudio ultramicroscópico. Revista Clínica Española, 1982, 165, 4, 265.
- Yañez, A. P.: Extremera, B. G., Garcia, J. Mª B., Martinez, J. L. A. e Garcia, E. R.: Granuloma eosinófilo múltiple de hueso en un adulto, curado con Methotrexate intravenoso. Revista Clínica Española, 1977, 147, 3, 317.