

Célula de Langerhans: revisão de literatura e seu envolvimento em lesões orais

Langerhans cells: review the literature and its involvement with injuries in the mouth

LUCIANO CINCURÁ SILVA SANTOS¹

JEAN DOS SANTOS NUNES²

IVANA LÚCIA OLIVEIRA NASCIMENTO³

ANTONIO IRINEU TRINDADE NETO⁴

Instituições dos autores:

^{1,3}Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia – UFBA. Salvador – Bahia – Brasil.

^{2,4}Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia – UFBA. Salvador – Bahia – Brasil.

⁴Hospital Santo Antônio/Obras Sociais Irmã Dulce – HSA/OSID, Salvador – Bahia – Brasil.

Endereço para correspondência com editores e com leitores:

*Profº Me. Luciano Cincurá Silva Santos
Rua João José Rescala, 210, Torre B, Imbuí.
Salvador – Bahia - Brasil
CEP: 41720000
E-mail: cincuraluc@uol.com.br*

¹*Doutorando de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA.*

²*Doutor em patologia oral, coordenador do Serviço de Anatomopatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA.*

³*Doutora em Imunologia, docente de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA.*

⁴*Residente do Programa de Residência e Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Universidade Federal da Bahia – UFBA/ Hospital Santo Antônio – Obras Sociais Irmã Dulce /UFBA. Salvador-BA.*

Célula de Langerhans: revisão de literatura e seu envolvimento em lesões orais

Langerhans cells: review the literature and its involvement with injuries in the mouth

RESUMO

Sabe-se que toda agressão tecidual gera uma resposta inflamatória. É nesse contexto de reação imuno-inflamatória desencadeada pelo desenvolvimento neoplásico, que as células dendríticas surgem como possíveis “carreadoras” da resposta adquirida, podendo assim contribuir com a etiopatogenia de algumas lesões orais. As Células de Langerhans (CL), oriundas da medula óssea, são células apresentadoras profissionais de antígenos, responsáveis pela apresentação destes aos linfócitos T. A produção de citocinas resultante da apresentação antigênica aos linfócitos parecem influenciar o processo de crescimento das lesões devido ao estímulo à reabsorção óssea e proliferação celular. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura sobre CLs e seu possível envolvimento com lesões de boca.

Palavras-chave: Imunologia. Células de Langerhans. Doenças da boca.

ABSTRACT

It has been known that any tissue damage generates an inflammatory response. In this immuno-inflammatory response context triggered by tumor development, dendritic cells emerge as a possible specific immune response “carrier” that contributes to the oral lesions pathogenesis. The Langerhans cells (CL) are professional antigen-presenting cells for T lymphocytes as well as important cytokines producers that seem to influence the growth of neoplastic lesions by stimulating the bone resorption and cell proliferation. The aim of this paper is to review the literature on CL and its possible involvement with injuries in the mouth.

Keywords: Immunology. Langerhans cells. Oral disease.

INTRODUÇÃO

As células de Langerhans fazem parte da família das células dendríticas, originadas na medula óssea, caracterizadas por residirem na epiderme e mucosa. Na família de células dendríticas encontram-se também as células interdigitantes e as foliculares. As células interdigitantes e foliculares estão presentes no córtex dos nódulos linfáticos e no baço e em centros germinativos, tonsilas e também no baço, respectivamente. Fazem parte ainda da família de células dendríticas um grupo de células chamadas “Veiled Cells” encontradas na proximidade de vasos sanguíneos periféricos (WOOD et al., 1985; PINKUS, 1997).

As células dendríticas da pele foram descobertas em 1868 por Paul Langerhans então um estudante de medicina interessado em anatomia de inervação epitelial. Langerhans, utilizando a técnica de impregnação por ouro, descreveu pela primeira vez uma população celular com aspecto dendrítico localizada na camada supra-basal do epitélio escamoso. Por muito tempo, pensava-se que essas células poderiam ser células ectodérmicas, artefatos, melanócitos ou elementos neurais como células de Schwann. Apenas no final do século passado, as células descritas por Langerhans foram aceitas

como integrantes do sistema de células dendríticas apresentadoras de antígenos (LOMBARDI; HAUSER; BUDTZ-JORGENSEN, 1993).

As células de Langerhans são células apresentadoras de antígeno profissionais que se localizam preferencialmente na epiderme e constituem em torno de 3% de todas as células epidérmicas (BABI, 1998). Estão presentes no epitélio estratificado escamoso, onde se encontram largamente distribuídas na camada basal e suprabasal desse epitélio, incluindo tecidos de boca, orofaringe e esôfago (CUTLER; JOTWAN, 2004).

Uma possível explicação para a presença dessas células na epiderme e mucosa é apresentada por Holiková et al. (2001) que mostram a importância da primeira linha de defesa contra a invasão bacteriana devido a sua especial configuração e maquinaria de captura e apresentação antigênica.

Para alguns autores como Vandenameele e Wu (1999), Shortman (2000) e Romani (2003) já está estabelecido que as células dendríticas tenham origem na medula óssea, no entanto, pesquisas em ratos e humanos apontam para a possibilidade de subtipos dessas células serem originados de precursores linfóides. Em ratos, as células dendríticas se desenvolvem sob a influência do fator de crescimento de macrófagos e granulócitos (GM-CSF); em humanos o precursor $CD34^+$, que possui potencial para se diferenciar em células dendríticas ou monócito/macrófago, sob influência do GM-CSF, IL-3 e $TNF\alpha$ se diferenciam em Células de Langerhans com expressão do CD1a. A diferenciação em para células de Langerhans $CD1a^+$ parece ser dependente também do fator de crescimento transformante β ($TGF\beta$).

O principal argumento a favor da existência de uma linhagem de célula dendrítica proveniente do sistema linfóide provém de estudos em ratos. Tem sido demonstrado em laboratório que precursores jovens de células T encontrados em timo de ratos adultos possuem um potencial para gerar não apenas linfócitos T, mas também células B, células natural killer (NK) e, surpreendentemente, células dendríticas (VANDENABEELE; WU, 1999).

O impacto das células dendríticas sobre o sistema imune não está limitado apenas à apresentação de antígenos aos linfócitos T. Tem sido relatada sua atuação na promoção da diferenciação de plasmócitos a partir de linfócitos B. Além disso, as células dendríticas funcionam como instrumento direcionador de linfócitos T “helper” na definição da resposta imune Th1 ou Th2. Essa diferenciação também dependerá das citocinas a que essas células apresentadoras estarão expostas quando da ligação com os antígenos ou haptenos e no processo de maturação (HOLÍKOVÁ et al., 2001).

As células de Langerhans, além de apresentarem aparelho de Golgi desenvolvido, núcleo denteado ou lobulado, ausência de melanossomas, desmossomas e tonofilamentos, possuem como característica patognomônica, os chamados grânulos de Birbeck. Esses grânulos parecem estar relacionados à captura e apresentação de antígenos e são constituídos por estruturas tubulares rígidas, em forma de raquete de tênis, sendo constituídas interiormente por um material fracamente eletro-denso (BABI, 1998; RUIZ, 2003; LINS et al., 2003; ROMANI, 2003).

Para Lombardi, Hauser e Jorgensen (1993) existem dois tipos de células de Langerhans: o tipo 1 apresenta muitos prolongamentos dendríticos, com citoplasma eletrolúcido, numerosos grânulos de Birbeck e usualmente são encontrados na camada suprabasal do epitélio; já as do tipo 2 possuem poucos dendritos, um citoplasma mais eletro-denso, poucos grânulos de Birbeck e usualmente estão localizadas na camada basal.

De acordo com Lins et al. (2003), a morfologia dessas células dendríticas encontra-se na dependência do seu grau de maturação. A forma madura caracteriza-se por seu aspecto irregular, estrelado e com prolongamentos citoplasmáticos longos e

delgados, enquanto a forma imatura apresenta-se mais regular com formato arredondado e com pouca quantidade ou ausência de prolongamentos dendríticos.

As células de Langerhans expressam alguns marcadores de superfície tais como o HLA-DR, o CD29, que é um sistema de adesão celular bem como ICAM-1 e a proteína S-100. Além desses, essas células expressam altos níveis de marcadores como CD1a, langerina e E-caderina que não são encontradas em outros tipos de células dendríticas da derme e espaço intersticial de outros órgãos (LOMBARDI; HAUSER; BUDTZ-JORGENSEN, 1993; WATTS; AMIGORENA, 2000).

Função

Muitas células do sistema imune são conhecidas atualmente. Acredita-se que as células de Langerhans tenham sido as últimas a serem estudadas mais profundamente. Essas células servem de “sentinelas” na mucosa, alertando o sistema imune quando da invasão de patógenos. Estão envolvidas em diversas doenças incluindo dermatite atópica, mieloma, linfoma de mucosa gástrica, histiocitose, líquen plano oral, queilite actínica e mais recentemente foram estudadas em cistos odontogênicos (REYNOLDS et al., 1995; KOBAYASHI et al., 1998; DABADGHAO et al., 1998; BABI, 1998; AL-DHAHIR; ALASHARI; FISHER, 1999; SANTOS, 2000; SUZUKI et al., 2001; CUTLER; JOTWAN, 2004; RUIZ, 2004).

As Células de Langerhans (CL) estão fixas nos tecidos epiteliais, pois interagem com queratinócitos basais e suprabasais através da E-caderina (molécula de adesão celular). Essa molécula é regulada positivamente pela citocina TGF- α (LINS et al., 2003).

As CL agem como apresentadoras de antígenos (APC – “Antigen Present Cells”), durante a indução de uma resposta imune. Esse processo de apresentação antigênica pode ser resumido, segundo Babi (1998), Watts e Amigorena (2000) da seguinte forma: a célula apresentadora de antígeno internaliza as partículas a serem apresentadas e as digerem mediante sua maquinaria enzimática que reduz os antígenos a peptídeos com poucas cadeias de aminoácidos. Esses peptídeos se integram à membrana celular apresentadora de antígeno associando-se ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II.

Essa associação, peptídeo/MHC permitirá ou não o reconhecimento desse peptídeo por parte de receptor de antígeno no linfócito T (LOMBARDI; HAUSER; BUDTZ-JORGENSEN, 1993). Assim, os linfócitos são ativados e diferenciam-se produzindo diferentes citocinas que irão coordenar toda resposta imune celular e humoral.

Para Cella et al. (1997), são os derivados microbianos e as citocinas que permitem uma aceleração do processo que conduz a apresentação de peptídeos associados a MHC de classe II na superfície das células dendríticas. Sendo assim, um acúmulo dessas células de Langerhans, proporcionado por uma resposta imuno-inflamatória periapical, como consequência da infecção bacteriana na polpa dentária, poderá estimular a formação de Granulomas Dentários e Cistos Radiculares com consequente destruição óssea, através da produção de citocinas.

Marcadores imuno-histoquímicos

Por muitos anos, acreditava-se que os Linfócitos T reconheçam peptídeos antigênicos apenas quando apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I ou classe II. Recentemente, está sendo esclarecido o envolvimento de uma variedade de lipídeos e glicolipídeos que também proporcionam uma resposta em células T. Essa forma de defesa imune celular é mediada por uma família de moléculas de lipídeos ligantes e apresentadoras denominadas de CD1. O CD1 representa uma molécula de pequeno a moderado tamanho composta por β 2-

microglobulina associada à proteína trans-membrana semelhante às moléculas de MHC. Essa molécula é encontrada em mamíferos e controla o desenvolvimento e função de populações de células T que participam da resposta imune inata e adaptativa no reconhecimento de antígenos lipídicos próprios ou estranhos (DUTRONC; PORCELLI, 2002).

Em humanos, existem cinco subclasses de CD1 que são CD1a, CD1b, CD1c, CD1d e CD1e. Baseado em sequências homólogas, sítios de expressão e função, essas subclasses são caracterizadas em grupos. O CD1a, CD1b e CD1c fazem parte do grupo 1, o CD1d compreende o grupo 2 e o CD1e que ainda não está completamente estudado, caracteriza o grupo 3. O CD1a é expresso apenas em membrana plasmática de monócitos sanguíneos precursores das células dendríticas e em Células de Langerhans (DUTRONC; PORCELLI, 2002).

Para Pena-Cruz et al. (2003), entre as isoformas de CD1, o CD1a é uma molécula predominantemente expressa em células de Langerhans na epiderme, bem como no epitélio de certos tecidos como brônquios, gengiva, conjuntiva, vagina e cérvix. Devido às células de Langerhans serem células apresentadoras de antígeno profissionais, que expressam predominantemente moléculas de CD1a, esses autores hipotetizaram que essas células talvez atuem no mecanismo de resposta direta das células T não apenas através de antígenos peptídicos, mas também através de antígenos lipídicos de superfície, derivados principalmente de micróbios e ceramidas sintetizadas endogenamente.

Recentemente, avaliando a presença das células de Langerhans em tecidos humanos de gengiva, Séguier et al. (2003) utilizaram um novo marcador para essa célula denominado Langerin (CD207), localizada subcelularmente, nos grânulos de Birbeck. É uma proteína específica das CL, cálcio dependente e responsável pela formação dos grânulos de Birbeck. Propondo-se a investigar, *in situ*, a quantidade desse marcador e compará-lo com o CD1a, os autores encontraram um aumento significativo de CD1a ligado às células de Langerhans, quando comparada à molécula Langerin ligado à mesma célula. Os autores interpretaram esses achados como uma heterogeneidade fenotípica de CL na gengiva e que estudos sobre esse assunto seriam essenciais para um melhor entendimento das células dendríticas.

Envolvimento em lesões orais

A infecção do organismo pelo HIV caracteriza-se pela seletiva depleção de Linfócitos T CD4, sugerindo um tropismo específico e efeito citopático desse vírus para com essa subclasse de células T. Em adição aos linfócitos T e monócitos-macrófagos, outras células como as da família dendrítica, células de Langerhans e foliculares, também têm sido relatados na literatura como possíveis alvos de infecção do HIV (CHOU et al., 2000).

Depois de fagocitado, o antígeno é processado e enviado para a membrana celular onde será apresentado à célula T. As células dendríticas participam do mecanismo de doenças auto-imunes e virais onde a AIDS aparece como uma das mais relevantes (CORONATO et al., 1998; ZAMBRUNO et al., 1995).

Devido à sua localização na epiderme e nas mucosas oral, vaginal e epitélio cervical, existe uma forte possibilidade que um antígeno que entre no corpo e atravesse o epitélio venha a ter contato com uma célula de Langerhans (CORONATO et al., 1998; ZAMBRUNO et al., 1995).

Assim, Sporri et al. (1994) e Belsito et al. (1984) mostraram uma significativa redução do número de CD1a na mucosa oral de pacientes HIV-1 soropositivos em comparação com os soronegativos. Esse achado induziu à suposição de que as frequentes desordens na mucosa oral desses pacientes infectados possam, em parte, estar relacionadas à redução do número e função das células de Langerhans.

O vírus da AIDS, além de diminuir o número de células de Langerhans, possui a capacidade de usar essas células dendríticas para se transportar e se transferir para as células T ativadas nos linfonodos, o que parece ser indispensável para a patogênese dessa infecção viral. (TURVILLE et al., 2002; CHOU et al., 2000).

De acordo com Knight et al (1990) as células dendríticas expostas ao HIV “*in vitro*” ou “*in vivo*” falhavam na apresentação de outros antígenos ou mitógenos na estimulação das células T. Infecção, depleção e disfunção das células dendríticas em pacientes HIV soro positivos existe mesmo em indivíduos assintomáticos e precede o aparecimento dos defeitos nas células T. Dessa forma, os autores especulam que a perda funcional das células dendríticas apresentadoras de antígenos, parece ser fundamental na falha de recrutamento e ativação dos Linfócitos T na resposta imune.

Uma das doenças mais relacionada às Células de Langerhans é a Histiocitose. Caracteriza-se por ser uma doença rara que acomete preferencialmente crianças e adultos jovens, onde há proliferação de Células de Langerhans com citoplasma eosinofílico. Lesões crônicas localizadas da Histiocitose de células de Langerhans acometem pessoas de todas as idades, frequentemente, aparecendo como granuloma eosinofílico monostótico ou poliestótico envolvendo ocasionalmente os tecidos moles, incluindo aqueles da boca (AL-DHAHIR; ALASHARI; FISHER, 1999; ECKARDT; SCHULTZE, 2003; PRINGLE et al., 1992; MILIÁN et al., 2001; BARTNICK et al., 2002; TAKAHASHI et al., 2003; SIESSEGGGER et al., 2002).

Estudos têm mostrado a participação das células de Langerhans no tecido gengival sadio, bem como em processos inflamatórios gengivais originados da placa bacteriana. Reichhardt et al. (1991), estudando a presença de CL na gengiva inflamada através da técnica imuno-histoquímica para proteína S-100, demonstraram um aumento dessas células de acordo com o grau de inflamação. Os autores postularam que os antígenos da placa bacteriana penetram no epitélio estimulando as CL a captarem esses “agressores”, apresentando-os aos Linfócitos T e ativando a resposta imune mediada por células.

Um estudo imuno-histoquímico, usando morfometria por análise de imagem automatizada para determinar achados morfológicos da CL através de CD1a em gengivas saudáveis e inflamadas de acordo com a localização superior do epitélio e membrana basal, foi proposto por Sérquier et al (2000). Foram utilizados 11 controles saudáveis, 8 pacientes com gengivite e 12 pacientes com periodontite crônica severa. Os resultados mostraram que na membrana basal de todos os grupos experimentais, o perímetro e a superfície de células de Langerhans marcadas positivamente ao CD1a estavam significativamente diminuídos ($P < 0,005$) quando comparado com aqueles na parte superior do epitélio do mesmo grupo. As células marcadas positivamente para o CD1a mostraram-se significativamente mais arredondadas ($P < 0,005$), quando localizadas perto da membrana basal. No grupo com periodontite, o perímetro, superfície e diâmetro equivalente do CL/CD1a estavam significativamente diminuídos ($P < 0,05$) e o fator forma significativamente aumentado ($P < 0,05$) quando comparado com a região superficial do epitélio do grupo controle. Sugerindo assim, que a forma irregular, mais dendrítica da célula de Langerhans parece indicar atividade celular de defesa, enquanto a forma mais arredondada e o tamanho diminuído indicam períodos de quiescência celular.

Dereka et al. (2004) avaliaram a expressão do Fator XIIIa+ e a proteína S-100 para identificar células de Langerhans em epitélio gengival e tecido conjuntivo de bolsas periodontais antes e após a terapia não cirúrgica. Foram utilizados três grupos. O primeiro representou o controle, formado por pacientes com bolsas periodontais de 4-5mm e maior ou igual a 6mm sem tratamento periodontal. O segundo grupo constituiu-se de pacientes submetidos à remoção de placa e cálculo, com biópsia realizada um mês após esse tratamento. O terceiro era composto de pacientes submetidos à raspagem e

alisamento radicular, também com biópsia programada para um mês após o tratamento, em bolsas periodontais maiores ou iguais a 6mm. O tecido removido para a análise imuno-histoquímica foi o da gengiva palatina. O Fator XIIIa+ mostrou-se reduzido quando comparado ao grupo controle e os grupos submetidos a remoção de placa, cálculo, instruções de higiene oral, alisamento e raspagem radicular, em dentes com bolsas periodontais de 4-5mm de profundidade, mas não naqueles com profundidade maior ou igual a 6mm. Já a proteína S-100 mostrou-se diminuída após tratamento periodontal em bolsas com profundidade de sondagem maior ou igual a 6mm. Esses resultados refletem a tendência na redução dessas subpopulações de células dendríticas após a terapia periodontal não cirúrgica.

Gunhan et al. (1996) estudaram o número de CL gengivais em pacientes possuidores de Diabetes Mellitus tipo I em comparação com indivíduos sem alterações sistêmicas usando métodos imuno-histoquímicos. Foram realizadas 20 biópsias gengivais em pacientes com diabetes e 10 biópsias em pacientes saudáveis, durante extrações de pré-molares com finalidade ortodôntica. Através da utilização do anticorpo anti-CD1a, os autores observaram um aumento na imunomarcagem de tecidos biopsiados de pacientes com diabetes mellitus tipo I. Esse aumento não estava relacionado com o tempo da diabetes, mas mostrou-se proporcional à densidade do infiltrado inflamatório subepitelial. Esses achados sugerem que as células de Langerhans estão envolvidas no desenvolvimento da gengivite diabética.

Sabendo-se que os fotopolimerizadores são muito utilizados na clínica odontológica para confecções de restaurações dentárias, Hogarth e Newcomb (1983) estudaram o efeito das radiações ultravioletas de onda longa (UVA) em células de Langerhans de tecidos gengivais. Para isso, os autores utilizaram mucosa alveolar e labial de ratos albinos que foram submetidos a uma simples aplicação de cinco minutos de radiação através de um sistema Elipar e Caulk, aparelhos de lâmpada halógena de tungstênio que produzem uma emissão contínua de comprimento de onda. Foi utilizada uma dose de $20\text{J}/\text{cm}^2$, com um comprimento de onda de 340-390nm. Os autores utilizaram uma técnica de reação enzimática pela ATPase e encontraram consideráveis alterações morfológicas e quantidades reduzidas dessas células nos grupos irradiados. Essas alterações parecem ser reversíveis já que de 12 horas a uma semana a quantidade e a forma celular tenderam a se normalizar.

Alterações em células de Langerhans também foram identificadas quando da utilização de irradiação ultravioleta de ondas curtas (UVB). Sugihara, Okamoto, Horio (2005) estudaram o efeito da irradiação UVB sobre a interação de células dendríticas/células de Langerhans com células T utilizando a fascina. Essa irradiação reduziu a capacidade das células dendríticas, derivadas da medula óssea, de se unirem às células T CD4+. A polarização da fascina e dos filamentos de actina proporciona o contato entre esses dois tipos celulares. Assim, os autores sugerem que a supressão da fascina pela irradiação UVB desregula a estruturação do citoesqueleto e da apresentação antigênica em CD e CL.

Essas células também foram estudadas em granulomas dentários e cistos radiculares por Santos et al. (2007). Os granulomas dentários e cistos radiculares representam lesões periapicais crônicas que, frequentemente, acometem os ossos maxilares causados comumente pela infecção dos condutos radiculares, proporcionada pela cárie. Nesse estudo, os autores analisaram a expressão das Células de Langerhans, utilizando a técnica de imuno-histoquímica para o marcador CD1a em 18 casos de granuloma dentário (GD) e 26 casos de cisto radicular (CR). Essas células dendríticas foram observadas em 11,1% dos granulomas dentários e em 69,2% dos cistos radiculares, mostrando correlação estatisticamente significativa ($p\text{-valor}=0,000$ Teste de Fisher). Os autores concluíram que as Células de Langerhans parecem influenciar na

imunopatogênese das lesões periapicais estudadas, principalmente nos cistos radiculares.

As células de Langerhans também têm sido estudadas em neoplasias, sendo a presença dessa linhagem celular correlacionada com um melhor prognóstico (PINTO JR et al., 1994).

Albuquerque Jr et al. (2003), analisando imuno-histoquimicamente 32 casos de carcinoma escamocelular de boca correlacionaram a expressão imuno-histoquímica das proteínas c-erb-2, proto-oncogene marcador para proliferação celular e S-100, marcador para células de Langerhans com a graduação histológica e localização anatômica do tumor. Os autores encontraram uma maior expressão da oncoproteína c-erb-2 em tumores localizados na borda lateral de língua e uma relação quantitativa indireta das células de Langerhans com a severidade dos carcinomas.

A presença das células de Langerhans em adenocarcinomas e carcinomas escamocelulares de pulmão foi pesquisada por Miyagi et al. (2001) com o intuito de esclarecer as implicações prognósticas em pacientes infectados pelo papilomavírus humano (HPV). As células de Langerhans foram identificadas através da técnica imuno-histoquímica usando os anticorpos contra S-100 e CD1a. Já o papilomavírus foi identificado através da cadeia de reação da polimerase (PCR) e hibridização. A infecção pelo HPV foi identificada em 19,4% dos casos de adenocarcinomas e 49,2% de carcinomas escamocelulares estudados. Em todos os casos de infecção pelo papilomavírus um grande número de células de Langerhans foi encontrado (mais de 100 por campo). Os casos onde não houve infecção pelo HPV, entretanto, encontraram-se poucas CLs (10 por campo). Os casos de adenocarcinomas e carcinomas escamocelulares infectados pelo HPV tenderam a ter um melhor prognóstico, levando os autores a concluir que o grande número de CLs presentes em tumores causados pelo HPV contribui para um melhor prognóstico em câncer de pulmão.

Sarcomas também têm sido relacionados às células dendríticas. O sarcoma de células dendríticas foliculares (SSCDF) é uma neoplasia maligna rara que exhibe diferenciação para células foliculares dendríticas (SANTOS et al., 2005). Mais frequentemente acomete linfonodos, mas pode acometer também sítios extranodais como a boca (MARTINS et al., 2004). O principal diagnóstico diferencial, porém, se faz com o sarcoma de células dendríticas interdigitantes, sendo que o aspecto morfológico é indistinto e o imunofenotípico faz o diferencial, pois este exhibe imunorreatividade para proteína S100 e vimentina e negatividade para marcadores das células dendríticas foliculares (CD21, CD23 e CD35).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é conhecido por ser produzido por muitos tumores humanos, bem como ameloblastomas e carcinomas espinocelulares, possuindo grande importância no mecanismo de neovascularização dessas lesões (KUMAMOTO; OHKI; OOYA, 2002; NAKAZATO et al., 2006). Em adição, alguns estudos têm mostrado uma relação entre esse fator de crescimento e células dendríticas (CD). Estudos como os de Ishida et al., (1999) e Inoshima et al., (2002), mostram que o VEGF parece inibir a maturação das células dendríticas. Esses últimos mostraram que grupos de pacientes com alta expressão de VEGF e baixa infiltração de células dendríticas possuíam pior prognóstico para o carcinoma espinocelular de língua, quando comparado com os pacientes que possuíam baixa expressão de VEGF e alta infiltração de células dendríticas, melhor prognóstico.

Por fim, mediante a revisão científica auferida nesse trabalho, acredita-se que as Células de Langerhans tenham influência na patogênese de lesões bucais, principalmente em lesões periapicais, tumores odontogênicos e carcinomas. No entanto, testes imuno-histoquímicos realizados com anticorpos específicos deverão ser priorizados para definição de melhores resultados.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE JR, et al. Correlation of c-erbB-2 and S-100 expression with the malignancy grading and anatomical site in oral squamous cell carcinoma. **Int J Experimental Pathol**, v. 84, p. 259-65, 2003.
- AL-DHAHIR, W; ALASHARI, M; FISHER, J. Langerhan's cell histiocytosis of lymph nodes epithelioid granulomatous pattern: a teaching case. **Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology**, v. 7, n. 3, p. 242-3, 1999.
- BABI, Luis F. S. Las células de Langerhans en la inmunidad cutánea. Con especial referencia a la dermatitis atópica. **Acta Dermatológica**, v. 3, p. 173-81, 1998.
- BARTNICK, A et al. Oral Langerhans cell histiocytosis. **J Cranio-Maxillofac Surg**, v. 30, p. 91-6, 2002.
- BELSITO, D. V, et al. Reduced Langerhans' cells Ia antigen and ATPase activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Eng J Med**, v. 310, n. 20, p. 1279-82, 1984.
- CELLA, M, et al. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. **Nature**, v. 388, p. 782-6, 1997.
- CHOU, L. L, et al. Oral mucosal Langerhans cells as target, effector and vector in HIV infection. **J Oral Pathol Med**, v. 29, p. 394-402, 2000.
- CORONATO, S et al. Dendritic cells and their role in pathology. **Medicina (B Aires)**, v. 58, n. 2, p. 209-18, 1998.
- CUTLER, C. W; JOTWANI, R. Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. **Periodontology**, v. 35, p. 135-57, 2004.
- DABADGHAO, S, et al. Anti-idiotypic T-cell activation in multiple myeloma induced by M-component fragments presented by dendritic cells. **Br J Haematol**, v. 100, p. 647-54, 1998.
- DEREKA, X.E et al. Factor XIIIa+ dendritic cells and S-100 protein+ Langerhans' cells in adult periodontitis. **J Periodontol Research**, v. 39, p. 447-52, 2004.
- DUTRONC, Y; PORCELLI, S. A. The CD1 family and T cell recognition of lipid antigens. **Tissue Antigen**, v. 60, p. 337-53, 2002.
- ECKARDT, A e SCHULTZE, A. Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. **Oral Oncol**. v. 39, p. 687-94, 2003.
- GUNHAN, M et al. Gingival Langerhans' Cells in Type I Diabetes Mellitus. **J Periodontol** on CD-ROM, p. 37-40, 1996.
- HOGARTH, A; NEWCOMB, G. M. The effect of long-wave ultraviolet radiation on gingival Langerhans cells. **Australian Dental J**, v. 28, n. 3, 1983.
- HOLÍKOVÁ, Z et al. Dendritic cells in the skin and mucosa: what's new. **J Eur Academy Dermatology and Venerology**, v. 15, p. 116-20, 2001.
- INOSHIMA N et al. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer. **Clin Cancer Res**, v. 8, p. 3480-6, 2002.
- ISHIDA ET AL. Dendritic cells transduced with wild-type p53 gene elicit potent anti-tumour immune responses. **J Translational Immunol**, v. 117, p. 244-51, 1999.
- KNIGHT, S. C, et al. HIV infection of dendritic cells. **Rev Immunol**, v. 6, n. 2-3, p. 163-75, 1990.
- KOBAYASHI, K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* associated antigen and heat shock protein 60 on follicular dendritic cells in the germinal centers of low grade B cell lymphoma of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT). **J Clin Pathol**, v. 51, p. 396-8, 1998.

- KUMAMOTO, H; OHKI, K; OOYA, K. Association between vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and tumor angiogenesis in ameloblastomas. **J Oral Pathol Med**, v.31, P. 28-34, 2002.
- LINS, Ruthinéia D. A, et al. Células dendríticas: origem, distribuição, morfologia, estrutura, atividade funcional e métodos de identificação- uma revisão. **Rev Bras Patol Oral**, v. 2, n. 3, p. 29-35, 2003.
- LOMBARDI, T; HAUSER, C; BUDTZ-JORGENSEN, E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. **J Oral Pathol Med**, v .22, p. 193-202, 1993.
- MARTINS, M. T, et al. Dendritic cell sarcoma of the oral cavity. **Oral Oncology**, v. 40, p. 341-7, 2004.
- MILIÁN M. A et al. Langerhans cell histiocytosis restricted to the oral mucosa. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 91, n. 1, p. 76-9, 2001.
- MIYAGI, J et al. Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV- infected squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. **Histopathology**, v. 38, p. 355-67, 2001.
- NAKAZATO et al. Expression level of vascular endothelial growth factor-C and -A in cultured human oral squamous cell carcinoma correlates respectively with lymphatic metastasis and angiogenesis when transplanted into nude mouse oral cavity. **Oncology Reports**, v. 15, n. 4, p. 825-830, 2006.
- PENA-CRUZ et al. Epidermal Langerhans Cells Efficiently Mediate CD1a-Dependent Presentation of Microbial Lipid Antigens to T Cells. **J Investigative Dermatol**, v. 121, n. 3, p. 517-21, 2003.
- PINKUS, G. S et al. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Stemberg Cells of Hodgkin's Disease. **American J Pathol**, v. 150, n. 2, p. 543-62, 1997.
- PINTO JR, D.S et al. A célula de Langerhans e o prognóstico dos carcinomas epidermóides bucais. **RPG**, v. 1, n. 2, p. 10-13, 1994.
- PRINGLE et al. Langerhan's cell histiocytosis in association with periapical granulomas and cyst. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 74, n.2, p. 186-92, 1992.
- REICHHARDT, M et al. Células de Langerhans na Gengiva Inflamada. Identificação por meio da proteína S-100 das células de Langerhans na gengiva inflamada. **Rev APCD**, v. 45, n. 2, p. 425-8, 1991.
- REYNOLDS, N. J, et al. Down-regulation of Langerhans cell protein kinase C- β isoenzyme expression in inflammatory and hyperplastic dermatoses. **Br J Dermatol**, v. 133, p. 157-67, 1995.
- ROMANI, N et al. Langerhans cells- dendritic cells of the epidermis. **APMIS**, v. 111, p. 725-40, 2003.
- RUIZ, P. A, et al. Fatores relacionados à regressão não-cirúrgica dos cistos radiculares. **Rev Bras Patol Oral** , v. 2, n. 1, p. 39-46, 2003.
- RUIZ, Patrícia Alvarez. **Expressão imuno-histoquímica das células de Langerhans e linfócitos em cistos periapicais de dentes tratados ou não endodonticamente**. 2003. 118f. Dissertação (Mestrado em Clínicas Odontológicas) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- SANTOS, J. N. **Expressão imuno-histoquímica de citoqueratinas, CD1a, S-100, p53, p21, PCNA e Ki-67 em queilite actínica**. 2000. 105f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- SANTOS, L. G; BORGES, J. A. L; RIBEIRO, T. B. Sarcoma de células dendríticas foliculares extranodal. **Bras Pathol Med Lab**, v. 41, n. 2, p. 125-9, Abril, 2005.
- SANTOS, L. C. S et al. Immunohistochemical detection of langerhans cells in dental granulomas and radicular cysts. **J Mol Histology**, v.38, p. 201-5, 2007.
- SÉRGUIER, S et al. Langerin+ versus CD1a+ Langerhans cells in human gingival tissue: a comparative and quantitative immunohistochemical study. **Arch Oral Biol**, v. 48, p. 255-62, 2003.

SÉRGUIER, S et al. Quantitative morphological analysis of Langerhans cells in health and diseased human gingiva. **Arch Oral Biol**, v. 45, p. 1073-81, 2000.

SHORTMAN, K. Dendritic cells: Multiple subtypes, multiple origins, multiple functions. **Immunol Cell Biol**, v. 78, p. 161-5, 2000.

SIESSEGGER, M et al. Monoclonal Langerhans cell histiocytosis of the mandibular condyle. A case report. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 40, p. 516-18, 2002.

SPORRI, B et al. Reduced number of Langerhans cells in oral mucosal washings from HIV-1 seropositives. **J Oral Pathol Med**, v. 23, n. 9, p. 399-402, 1994.

SUGIHARA, A; OKAMOTO, H; HORIO, T. Effects of UVB on fascin expression in dendritic cells and Langerhans cells. **J Dermatol Science [on line]**, p. 1-9, 2005.

SUZUKI, T et al. Immunohistochemical analysis of CD1a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions – correlation with inflammatory cells and epithelial cells. **Oral Diseases**, v. 7, p. 336-43, 2001.

TAKAHASHI, K et al. Diagnostic confirmation of Langerhans Cell Histiocytosis of the jaws with CD1a Immunostaining: A Case Report. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, p. 118-22, 2003.

TURVILLE, S. G, et al. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. **Nat Immunology**, v. 3, n. 10, p. 975-83, 2002.

VANDENABEELE, S; WU, L. Dendritic cell origins: Puzzles and paradoxes. **Immunol Cell Bio**, v. 77, p. 411-9, 1999.

WATTS, C; AMIGORENA, S. Antigen Traffic Pathways in Dendritic Cells. **Traffic**, v.1, p. 312-7, 2000.

WOOD, G, et al. Human dendritic cells and macrophages in situ immunophenotypic definition of subsets that exhibit specific morphologic and microenvironmental characteristics. **AJP**, v. 119, n. 1, p. 73-82, 1985.

ZAMBRUNO, G, et al. Langerhans cells and HIV infection. **Immunol Today**, v. 16, n. 11, p. 520-4, 1995.

Enviado em: novembro de 2010.

Revisado e Aceito: dezembro de 2010.