

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

João Ayres Schmitz

HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS:
RELATO DE CASO CLÍNICO

Belo Horizonte
2023

João Ayres Schmitz

**HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS:
*RELATO DE CASO CLÍNICO***

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Drummond Naves

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

S355h Schmitz, João Ayres.
2023 Histiocitose de células de Langerhans: relato de caso
MP clínico / João Ayres Schmitz. -- 2023.

38 f. : il.

Orientador: Marcelo Drummond Naves.

Monografia (Especialização) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Histiocitose de células de Langerhans. 2. Relatos de casos. 3. Doenças raras. 4. Traumatismos maxilofaciais. I. Naves, Marcelo Drummond. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA / TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE ESPECIALIZAÇÃO DE JOÃO AYRES SCHMITZ

Ata da Comissão Examinadora para julgamento do Trabalho de Conclusão de **JOÃO AYRES SCHMITZ**, do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial, realizado no período de 30/11/2020 a 27/02/2023.

Aos 27 (vinte e sete) dias do mês de fevereiro de 2023, às 14 horas, por meio da Plataforma Virtual Microsoft Teams, reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores Marcelo Drummond Naves (orientador), Renata Gonçalves Resende e Julio César Tanos de Lacerda. Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso intitulada "**Histiocitose de células de langerhans: Relato de caso clínico**". Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pelo aluno foi 100 (cem) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu pela sua **APROVAÇÃO**. Para constar, eu, Marcelo Drummond Naves, Presidente da Comissão, lavrei a presente ata que lida e aprovada, vai assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2023.

Prof. Marcelo Drummond Naves - Orientador

Prof. Carlos José de Paula Silva

Prof. Julio César Tanos de Lacerda



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Drummond Naves, Professor do Magistério Superior**, em 21/03/2023, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Júlio César Tanos de Lacerda, Usuário Externo**, em 21/03/2023, às 12:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Jose de Paula Silva, Professor do Magistério Superior**, em 21/03/2023, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2162984** e o código CRC **D9915D57**.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento é para muitos, que ao longo da minha trajetória como aluno e profissional me incentivaram, deram suporte, e oportunidades. Primeiramente agradeço aos meus pais, que me deram seus ensinamentos sobre o valor do trabalho e da vida, e especialmente como devemos nos esforçar para nos tornar seres humanos melhores dia após dia. Também sou grato a minha namorada, que acreditou no nosso relacionamento, apesar da distância e do tempo afastados, e que continuou aceitando as circunstâncias e caminhando junto comigo até eu atingir esse objetivo.

Agradeço de coração meu irmão, que ao longo da minha formação não esteve presente somente como um membro familiar, mas também como professor e um exemplo que me ensinou a persistir e buscar a sair da zona de conforto na minha vida profissional e pessoal, e por me ensinar que “bons resultados vem de experiência, e que experiência vem de maus resultados”.

Também gostaria de agradecer a todo corpo clínico do pronto socorro de odontologia do Hospital Odilon Behrens, lugar que formei amizades que pretendo levar para vida toda, que além do coleguismo no dia a dia de trabalho no hospital, tornaram muitas vezes meus plantões mais leves, e me passaram um conhecimento importante relacionado a Cirurgia Bucomaxilofacial e ensinamentos diante das realidades sociais apresentadas no hospital. Dentro do corpo clínico queria agradecer em especial o Professor Júlio César Tanos e a Dra. Renata Resende, que ao longo do meu período no hospital me deram diversas oportunidades, que me forneceram o tema deste trabalho e me permitiram acompanhar a paciente do caso clínico apresentado nesta monografia.

Agradeço em fim a todos os alunos e professores do curso de especialização de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Universidade Federal de Minas Gerais, que estiveram colaborando para minha formação no curso e compartilharam sua experiência cirúrgica ao longo dessa trajetória.

“Uma jornada de mil milhas começa com um passo.”

- Lao Tzu

RESUMO

A Histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença caracterizada pela proliferação anormal dessas células dentríticas em um tecido, que podem acometer uma única estrutura ou órgão ou ainda ocorrer simultaneamente em mais de uma região. Na cavidade oral geralmente a HCL pode se apresentar como uma hipertrofia gengival e ulceração da mucosa, provocando dor, edema, mobilidade, perda dentária, e destruição do tecido ósseo da maxila e da mandíbula. O objetivo desse trabalho foi de reportar a evolução clínica de um caso de HCL com lesões maxilo-mandibulares em uma paciente adulta. A paciente de 27 anos, feoderma, sexo feminino, foi admitida na Clínica de Estomatologia e Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Metropolitano Odilon Behrens (HMOB), onde foi diagnosticada com HCL. Houveram cinco manifestações da doença desde 2012 até 2022, sendo todas restritas ao tecido ósseo e se estendendo aos tecidos moles mucogengivais, acometendo duas vezes a mandíbula, duas vezes a maxila, e uma vez na região occipital do crânio, este último caso tratado pela neurologia. A paciente foi submetida ao tratamento cirúrgico e quimioterápico. O tratamento cirúrgico consistiu na exérese das manifestações da HCL em mandíbula e maxila, sendo que na mandíbula E, foi realizada a ressecção segmentar com margem de segurança após fratura patológica da mandíbula. No momento a paciente encontra-se em acompanhamento pelas clínicas de Cirurgia BMF e Médica Oncológica, realizando novo regime quimioterápico, devido a constantes recidivas. A HCL pode apresentar aspectos clínicos e radiográficos comuns a outras patologias que são encontrados com frequência na clínica odontológica, portanto, é de extrema importância que o cirurgião dentista saiba reconhecer as características clínicas e imaginológicas que possam sugerir o diagnóstico de HCL para melhor conduzir o caso afim de se obter o diagnóstico precoce dessa patologia.

Palavras-chave: histiocitose de células de Langerhans; granulomatose de células de Langerhans; histiocitose X; relatos de casos.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis: clinical case report

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease characterized by the abnormal proliferation of these dendritic cells in a tissue, which can affect a single structure or organ or even occur simultaneously in more than one region. In the oral cavity, LCH can usually present as gingival hypertrophy and mucosal ulceration, causing pain, swelling, mobility, tooth loss, and destruction of bone tissue in the maxilla and mandible. The objective of this work was to report the clinical evolution of a case of LCH with maxillomandibular lesions in an adult patient. The patient of 27 years old, female, feoderm, was admitted to the Clinic of Stomatology and Oral and Maxillofacial Surgery at the Metropolitan Hospital Odilon Behrens (MHOB), where she was diagnosed with LCH. There were five manifestations of the disease from 2012 to 2022, all of which were restricted to bone tissue and extended to mucogingival soft tissues, affecting twice the mandible, twice the maxilla, and once in the occipital region of the skull, the latter case treated by neurology. The patient underwent surgical and chemotherapy treatment. The surgical treatment consisted of the excision of the manifestations of LCH in the mandible and maxilla, and in left mandible, segmental resection was performed after a pathological fracture of the mandible. At the moment, the patient is being followed up by the BMF Surgery and Medical Oncology clinics, undergoing a new chemotherapy regimen, due to constant recurrences. LCH can present clinical and radiographic aspects common to other pathologies that are frequently found in the dental practice, therefore, It is extremely important that the dental surgeon knows how to recognize the clinical and imaging characteristics that may suggest the diagnosis of LCH in order to better manage the case in order to obtain an early diagnosis of this pathology.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis; Langerhans cell granulomatosis; histiocytosis X; case reports.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos gerais	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 METODOLOGIA	12
4 CASO CLÍNICO	13
4.1 Primeira manifestação	13
4.2 Segunda manifestação	16
4.3 Terceira manifestação	22
4.4 Quarta manifestação.....	23
4.5 Quinta manifestação	25
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

As células de Langerhans são um grupo de células que processam e apresentam antígenos aos linfócitos T, são caracterizadas por serem células migratórias e não proliferativas, e pertencem a um grupo de leucócitos denominados células dendríticas. Em cenários normais, essas células são encontradas na camada suprabasal da epiderme e nas mucosas dos brônquios, urogenital e orofaríngea. A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma condição caracterizada por proliferação anormal e infiltração de células de Langerhans derivadas da medula que podem ser diagnosticadas em tecidos da cavidade oral e região maxilofacial (FAUSTINO *et al.*, 2021).

Por muitos anos, os pesquisadores têm discutido se a histiocitose das células de Langerhans representa uma condição não-neoplásica ou um neoplasma verdadeiro. Estudos mais recentes têm demonstrado uma proliferação monoclonal, um achado mais consistente com um processo neoplásico. A HCL é denominada também como uma neoplasia mieloide inflamatória de células mistas, caracterizada por infiltração de células dendríticas com expressão de antígeno CD1a+/CD207+. A HCL pode afetar crianças e adultos, e é clinicamente heterogênea, sendo que pode se manifestar envolvendo uma única estrutura ou órgão ou ainda de forma multissistêmica (ABLA *et al.*, 2019).

O diagnóstico de HCL é guiado em achados clínicos e radiológicos e definido através da biópsia do tecido afetado. Recomenda-se que a confirmação por biópsia de suspeita de HCL seja realizada em todos os casos (EMILE *et al.*, 2016). A partir da biópsia as análises histopatológicas e imunofenotípicas podem confirmar o diagnóstico através da identificação da infiltração de histiócitos no tecido afetado e da positividade para o marcador na imunistoquímica da proteína CD 207 ou CD1a, ou a presença de grânulos de Birbeck em microscopia eletrônica (GIRSCHIKOFISKY *et al.*, 2019).

A classificação da HCL é realizada de acordo com sua manifestação, podendo ser unissistêmica quando acomete um único órgão ou tecido e se apresentando de forma unifocal (lesões em estrutura única) ou multifocal (mais de uma estrutura envolvida, por exemplo maxila e mandíbula simultaneamente). A forma multissistêmica ocorre quando mais de um sistema orgânico está envolvido de forma concomitante e essa variante é classificada de acordo com o tipo de órgão afetado,

envolvendo órgãos que são classificados como de risco ou não, e ainda, se causam ou não disfunção dos órgãos afetados (GIRSCHIKOFSKY *et al.*, 2019; KROOKS *et al.*, 2018).

Um órgão/sistema envolvido (uni ou multifocal):

- Osso: unifocal (osso único) ou multifocal (> 1 osso)
- Pele
- Linfonodo
- Hipotálamo-hipófise/Sistema nervoso central
- Pulmões (HCL pulmonar)
- Outros (por exemplo, tireóide, intestino)

HCL multissistêmica: Dois ou mais órgãos/sistemas envolvidos:

- Com envolvimento de “órgãos de risco” (sistema hematopoiético, baço e/ou fígado, sistema nervoso central)
- Sem envolvimento de “Órgãos de Risco”

As dificuldades no desenvolvimento de terapias eficazes para a HCL estão ligadas ao entendimento de sua patogênese. Os pacientes agora são estratificados em diferentes categorias de risco com base na extensão da doença e no grau de disfunção orgânica; pacientes com a doença compreendendo um único sistema e com lesões confinadas a um único local geralmente requerem apenas terapia local ou observação, enquanto pacientes com envolvimento em uma maior extensão, especialmente aqueles com envolvimento de órgãos de risco requerem terapia sistêmica (RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

Lesões ósseas, tanto solitárias como múltiplas, são uma das apresentações clínicas mais comuns. As lesões podem ser encontradas em quase qualquer osso, mas o crânio, costelas, vértebras e mandíbula estão entre os locais mais frequentes (FACCIOLO *et al.*, 2017). Acredita-se que a presença de lesões ósseas com “risco de envolvimento do sistema nervoso central (SNC)” incluem ossos como órbita, mastoide, maxila, temporal, esenoide, zigomático e clivus ou lesões hipofisárias que no momento do diagnóstico inicial aumentam o risco de desenvolver HCL

neurodegenerativa (GULATI *et al.*, 2021). Os pacientes com HCL óssea apresentam na maioria das vezes dor localizada e inchaço da área afetada. A região oral pode ser o primeiro local de manifestação da HCL e os sintomas relatados são gengivite, periodontite, perda dentária e alteração da oclusão habitual do paciente (FACCIOLO *et al.*, 2017). Um número pequeno de pacientes com lesões osteolíticas cranianas podem desenvolver diabetes insipidus, causada por lesões da glândula pituitária, algumas vezes representando a manifestação inicial da doença. Lesões cutâneas também são uma forma comum da doença e podem apresentar-se como pápulas ou lesões eczematosas, isoladas ou generalizadas (LUZ *et al.*, 2018).

No caso que será relatado, a paciente foi acompanhada entre 2012 e 2022, houveram diversas manifestações de lesões na região maxilofacial causadas pela HCL e além do desenvolvimento da variante multissistêmica. Este trabalho tem por finalidade realizar um relato de caso de HCL, descrevendo as suas manifestações clínicas e imaginológicas, alertando os profissionais da área sobre a possibilidade de ocorrência dessa patologia na região maxilofacial, dando subsídios para o diagnóstico diferencial, assim como o seu diagnóstico precoce. Além disso, foram descritas as possibilidades de tratamento dessa doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Reportar a evolução clínica de um caso de HCL com lesões maxilo-mandibulares em paciente adulto.

2.2 Objetivos específicos

Reportar os aspectos clínicos, imaginológicos e histopatológicos da manifestação da HCL no paciente envolvido.

Descrever o tratamento cirúrgico realizado no presente caso.

Demonstrar o acompanhamento de longo prazo do tratamento da paciente entre o período de 2012 e 2022.

3 METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido trata-se de uma descrição de caso clínico lastreada por uma busca de literatura nas bases de dados Scielo, PubMed e MEDLINE.

Foram selecionados artigos publicados nos últimos 09 anos, escritos em inglês, que atendem aos critérios de inclusão baseados na leitura de cada artigo e em sua relação com os procedimentos realizados no caso clínico em questão.

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Metropolitano Odilon Bherens, tendo sido aprovado sob o n. CAAE 61493416.4.0000.5129 e tendo a participante da pesquisa assinado, previamente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de forma voluntária. (ANEXO A e B).

4 CASO CLÍNICO

4.1 Primeira manifestação

Paciente 21 anos, melanoderma, sexo feminino, procedente de Belo Horizonte, foi admitida na clínica de estomatologia do HMOB em abril de 2012 para avaliação de tumefação gengival e ulceração na região dos elementos dentários 37 e 38 com mobilidade dos elementos envolvidos.

Ao exame clínico extraoral mostrou assimetria discreta em terço inferior da face. Já a avaliação clínica intraoral mostrou área de ulceração e aumento de volume em gengiva inserida na região dos elementos 37 e 38, que apresentavam alto grau de mobilidade dentária. A avaliação clínica periodontal não apresentou presença de higiene oral precária ou sinais flogísticos em demais quadrantes dentários. No exame radiográfico, notou – se lesão radiolúcida, bem delimitada, na região alveolar, envolvendo as raízes dos elementos 37 e 38, se estendendo além do canal mandibular em direção a base da mandíbula. A paciente relatou ter procurado atendimento odontológico previamente onde foi realizado tratamento endodôntico sem sucesso do elemento 37, suspeitando de lesão de origem infecciosa. Com hipóteses diagnósticas de HCL, tumor de origem odontogênica, granuloma central de células gigantes e osteosarcoma, foi realizada uma biópsia incisional.

Figura 1 – Exame clínico da paciente mostrando discreta assimetria facial no lado esquerdo do terço inferior de face



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 2 – Exame radiográfico evidenciando lesão osteolítica associada aos elementos 37 e 38

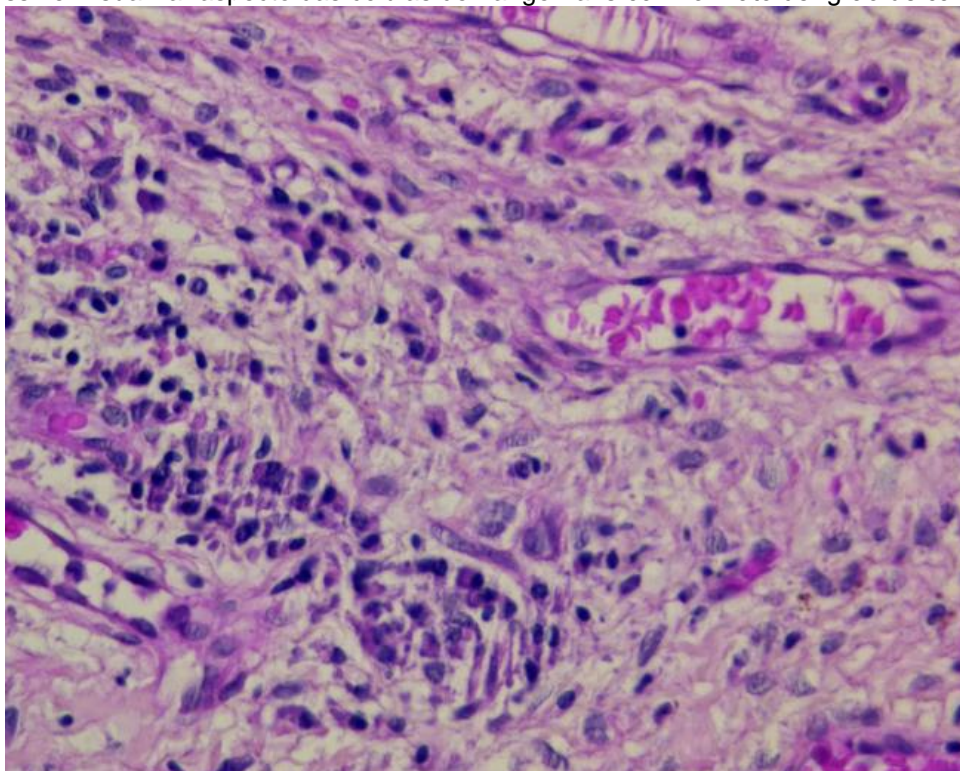


Fonte: Do autor, 2023.

A biópsia incisional da lesão foi realizada removendo tecido mole e ósseo para análise anatomopatológica onde foi evidenciado através de cortes histológicos uma proliferação de histiócitos com núcleo oval, por vezes lobulado com cromatina fina e citoplasma escasso, além de intenso infiltrado inflamatório constituído principalmente de eosinófilos e linfócitos. Foi então realizado o exame imunoistoquímico que revelou positividade para proteína CD1a, diante desses achados o diagnóstico final foi de Histiocitose de células de Langerhans (HCL).

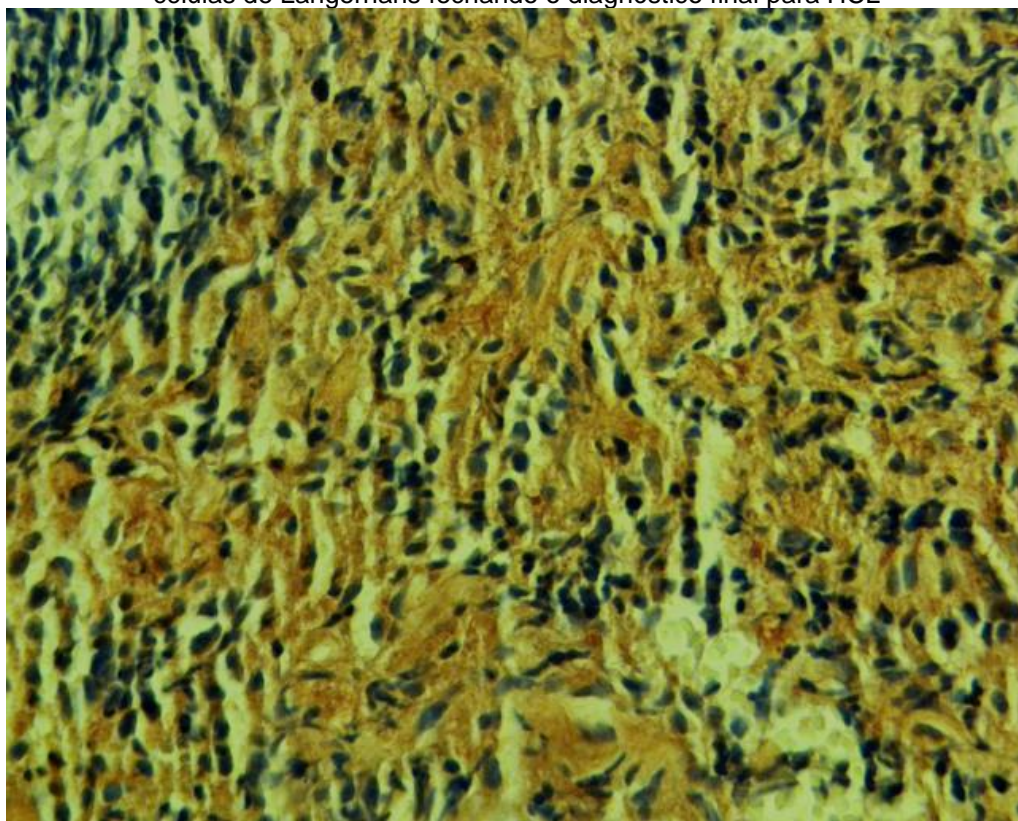
Diante do diagnóstico definitivo, foi realizada a exérese da lesão com remoção dos elementos dentários envolvidos.

Figura 3 – Coloração por HE. 40x evidenciando infiltrado de eosinófilos e células de Langerhans sendo possível visualizar aspecto das células de Langerhans com formato de “grão de café”



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 4 – Marcação imunistoquímica com positividade citoplasmática para proteína CD1a das células de Langerhans fechando o diagnóstico final para HCL



Fonte: Do autor, 2023

A paciente foi encaminhada para clínica médica do Hospital das Clínicas em Belo Horizonte para avaliação sistêmica de outros possíveis sítios de acometimento da lesão. Foram feitas radiografias de crânio, tórax e região pélvica que não mostraram alterações. Foram solicitados exames laboratoriais como: GAMA – GT, cálcio, magnésio, sódio, fosfatase alcalina, hemograma completo, glicemia em jejum, creatinina, ritmo de filtração glomerular, ureia, bilirrubinas, transaminase oxalacética e transaminase pirúvica. Os resultados não mostraram alterações.

4.2 Segunda manifestação

A paciente foi mantida em acompanhamento, com proposta de retornar de 3 em 3 meses. Após 6 meses de pós-operatório, retornando em janeiro de 2013, em consulta de acompanhamento, foi observado através de radiografia panorâmica aumento da área radiolúcida em região operada previamente, com aspecto multilocular, e se estendendo da região pós-operatória até a base da mandíbula. Diante da suspeita de recidiva de HCL, foi realizada nova biópsia incisional da área afetada na mandíbula. O laudo anatomopatológico confirmou diagnóstico de HCL novamente. Foi optado por tratamento conservador utilizando corticosteroide a fim de preservar as estruturas envolvidas e evitar maior morbidade a paciente. Foram então realizadas duas sessões de infiltração intralesional de 5ml de succinato sódico de metilprednisolona (62,5mg/ml, totalizando 312,5 mg), com intervalo de 15 dias entre elas, como tentativa de regredir a lesão. No entanto, passado um mês após a segunda infiltração, a paciente evoluiu com fratura patológica de mandíbula devido a proliferação da lesão e inviabilizando a continuidade do uso de corticosteroide, mudando a proposta de tratamento cirúrgico para ressecção segmentar da mandíbula e fixação óssea com placas e parafusos de reconstrução.

Figura 5 – Aspecto radiográfico do pós-operatório poucos dias após a cirurgia



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 6 – Aspecto radiográfico em consulta de acompanhamento após 6 meses do primeiro procedimento cirúrgico



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 7 – Fratura patológica de corpo de mandíbula esquerdo



Fonte: Do autor, 2023.

Foi planejado uma ressecção segmentar que se estendia da mesial do elemento 35 ao ângulo da mandíbula posterior à extensão da lesão. Foi confeccionado protótipo de 3 dimensões (3D) da mandíbula da paciente e a partir do protótipo, foi moldada placa de reconstrução de titânio (espessura 2.4) para uso no trans – operatório.

Figura 8 - Protótipo da mandíbula em 3D à esquerda e protótipo com espelhamento do lado oposto, com placa de titânio modelada



Fonte: Do autor, 2023.

O procedimento cirúrgico foi realizado em março de 2013 em bloco cirúrgico sob anestesia geral. O acesso cirúrgico utilizado foi o acesso submandibular estendido

para região submentoniana no lado esquerdo, foi realizada a ressecção segmentar conforme planejado e a placa de reconstrução foi fixada nos segmentos proximal e distal.

Figura 9 – Marcação da incisão para acesso submandibular



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 10 – Aspecto da lesão no trans operatório



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 11 – Posicionamento da placa do sistema 2.4 e fixação prévia a ressecção da lesão



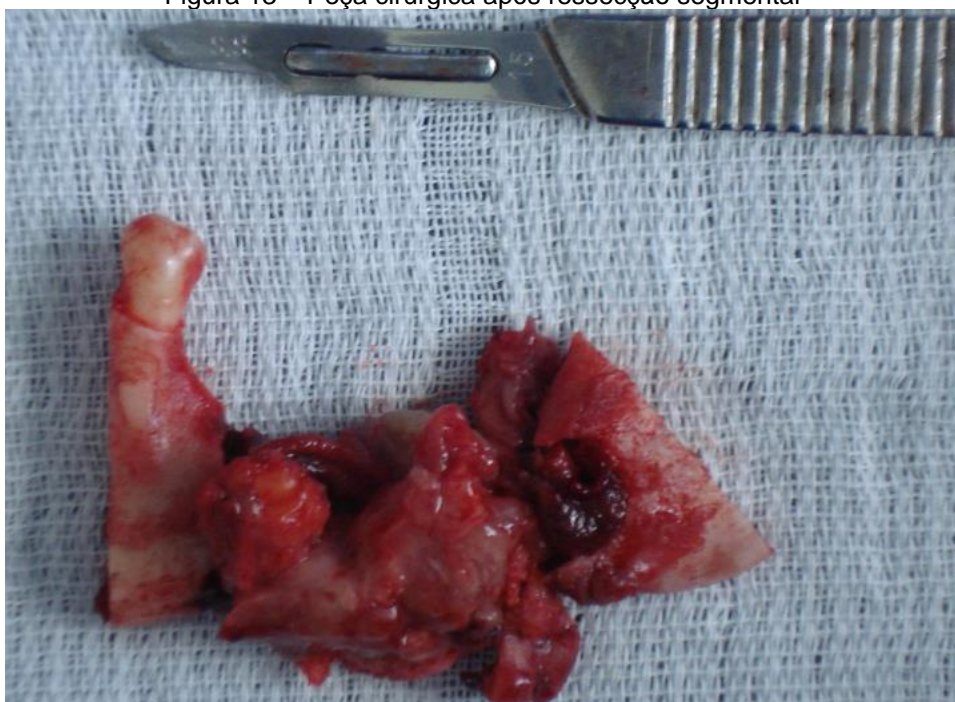
Fonte: Do autor, 2023.

Figura 12 – Fixação final após ressecção segmentar



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 13 – Peça cirúrgica após ressecção segmentar



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 14 – Oclusão contralateral no pós operatório mostrando estar estável em máxima intercuspidação habitual



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 15 – Aspecto radiográfico do pós operatório com placas e parafusos do sistema 2.4 em posição sem sinais de recidiva



Fonte: Do autor, 2023.

4.3 Terceira manifestação

Em outubro de 2013 a paciente retornou para novo acompanhamento clínico e radiográfico. Ao exame intraoral notou-se tumefação e pequenas áreas de ulcerações perforantes da mucosa gengival não associadas a aspectos inflamatórios na região dos dentes 14 e 15 (resto radicular). Os mesmos dentes citados apresentavam mobilidade dentária. A radiografia mostrou perda óssea alveolar, vertical ao longo das raízes (aspecto de “dentes flutuantes”) e atingindo terço apical dos elementos 14 e 15.

Figura 16 – Exame clínico em maxila esquerda com áreas e ulceração e recessão gengival associadas aos elementos 14 e 15



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 17 – Exame radiográfico em maxila esquerda evidenciado áreas radiolúcidas associada aos dentes envolvidos 14 e 15



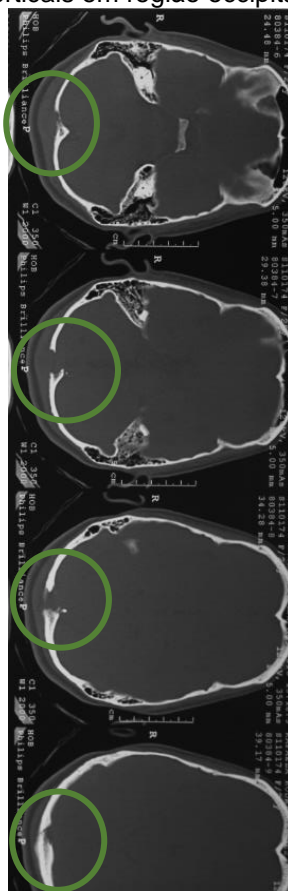
Fonte: Do autor, 2023.

Sob suspeita de nova lesão por HCL, foi realizada biópsia incisional em maxila, na região dos elementos 14 e 15. O laudo anatomopatológico confirmou diagnóstico de HCL. A paciente foi submetida a exérese da lesão e remoção dos elementos 14 e 15 sob anestesia local.

4.4 Quarta manifestação

A paciente continuou em acompanhamento periódico de 6 em 6 meses após essa data e não apresentou alterações clínicas ou radiográficas até agosto de 2016 (3 anos após a terceira manifestação), quando a paciente retornou ao HMOB para acompanhamento do quadro de HCL. O exame clínico e de imagem não revelou alterações dignas de nota, porém a paciente queixava cefaleia persistente com duração há mais de um mês, por esse motivo foi encaminhada a neurologia para avaliação. Foi solicitada TC de crânio que revelou uma lesão osteolítica em base de crânio em região occipital.

Figura 18 – Cortes axiais de TC de crânio onde é possível observar áreas hipodensas com trepanação das corticais em região occipital de crânio



Fonte: Do autor, 2023.

O neurologista solicitou procedimento cirúrgico com prioridade alta. A paciente foi submetida a exérese da lesão no Hospital da Baleia em Belo horizonte em agosto de 2016. A paciente também foi submetida a tratamento quimioterápico com a clínica de oncologia do mesmo hospital fazendo uso de prednisona 40mg e vimblastatina 6mg, com intervalos semanais, com duração planejada a princípio para um ano. Foi realizado exame de cintilografia que não detectou outras lesões osteolíticas. A paciente passou a ser acompanhada em conjunto neste momento pela equipe de oncologia do Hospital da Baleia e pelo serviço de estomatologia e cirurgia bucomaxilofacial do HMOB.

No mês de fevereiro de 2017 a paciente retornou para reavaliação do quadro de HCL sem alterações de normalidade nos exames clínicos e de imagem e encerrou o tratamento quimioterápico no final de 2018.

4.5 Quinta manifestação

Após acompanhamento com retornos periódicos a paciente retorna em setembro de 2021 para controle da HCL. Nessa consulta a paciente relatou que em meados de junho do mesmo ano, o elemento 26 apresentava alto grau de mobilidade e buscou atendimento odontológico em outro serviço onde foi realizada a exodontia do dente envolvido. Ao exame clínico a região da exodontia apresentava deficiência de cicatrização e a paciente queixava desconforto em região de maxila esquerda. Ainda no exame clínico foi possível observar mobilidade dentária envolvendo os elementos 25 e 27, perda óssea generalizada em região circunjacente, áreas de ulceração no rebordo gengival e ausência de sinais de infecção.

Figura 19 – Exame clínico da quinta manifestação onde é possível observar deficiência da cicatrização na região do elemento 26 extraído e áreas de ulceração com perda tecidual da mucosa gengival adjacente



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 20 – Exame radiográfico da quinta manifestação revelando áreas de destruição óssea no rebordo alveolar. Observa-se ainda presença do dente 28 impactado.

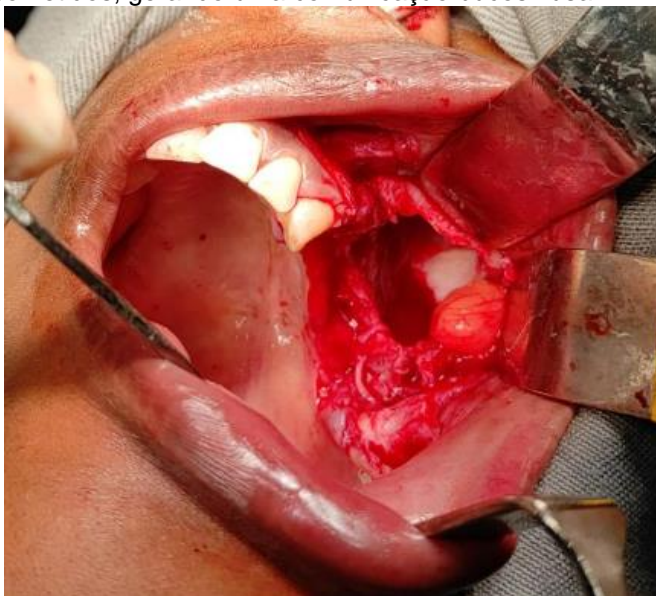


Fonte: Do autor, 2023.

Nessa mesma consulta foi realizada biópsia incisional da região acometida e foi solicitado TC de face onde foi possível observar velamento do seio maxilar esquerdo associado a área hipodensa, sem limites bem definidos, em íntimo contato do soalho do seio maxilar com a região afetada.

O resultado do laudo anatomopatológico e imunoistoquímico confirmou mais uma vez a manifestação da HCL e foi agendado novo procedimento cirúrgico para realizar exérese da lesão em região posterior de maxila esquerda. A cirurgia foi realizada com a paciente sob anestesia geral em bloco cirúrgico utilizando acesso intraoral, foi removido os elementos envolvidos e devido à perda tecidual de partes moles (gengiva inserida e mucosa alveolar por vestibular e palatina) e osso alveolar, devido a invasividade da lesão, gerando uma comunicação bucosinusal, foi necessário transposição tecidual de retalho mucoperiósteo e utilização do corpo adiposo da bochecha para recobrimento ósseo ao final da cirurgia.

Figura 21 – Transoperatório mostrando ressecção de mucosa mucogengival e osso alveolar acometidos, gerando uma comunicação bucosinusal



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 22 – Tracionamento do coxim adiposo bucal e transposição de retalho mucoperiosteal para fechamento da comunicação bucosinusal



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 23 – Aspecto transoperatório final, mostrando fechamento primário após exérese da lesão



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 24 – Aspecto pós operatório com cicatrização adequada da região operada



Fonte: Do autor, 2023.

Em dezembro de 2021 a paciente retorna para consulta de acompanhamento e durante avaliação foi possível observar alteração do aspecto de normalidade em região posterior de mandíbula direita, com mucosa adjacente aos elementos 44, 45 e 47 com áreas de ulceração e recessão gengival associada a mobilidade dos dentes mencionados. Foi feito então biópsia incisional novamente que posteriormente confirmou o diagnóstico para HCL. Foi realizada exérese total da lesão da região afetada associada a exodontia dos dentes envolvidos, sendo que o pós operatório se mostrou satisfatório, com bom aspecto cicatricial e não havendo novos sinais de recidiva da lesão nessa região até o momento.

Figura 25 – Mandíbula posterior direita com os dentes 44, 45 e 46 mostrando áreas de recessão gengival e ulceração



Fonte: Do autor, 2023.

Em março de 2022 a paciente retorna para acompanhamento e apresentou laudo de TC com confirmação de lesão provocando erosão do osso frontal esquerdo, associado a espessamento dural laminar, múltiplas lesões císticas pulmonares e formações osteolíticas no osso ílfaco direito, e também em áreas no corpo vertebral T12. A paciente foi reavaliada pela clínica oncológica e novamente submetida a esquema terapêutico com uso de vimblastina 10mg e prednisona 60mg via intravenosa.

No momento a paciente encontra-se em acompanhamento pela clínica de oncologia e bucomaxilofacial com consultas periódicas sem sinais de recidiva da lesão na região maxilofacial, e o regime quimioterápico foi finalizado em janeiro de 2023.

5 DISCUSSÃO

A etiopatogenia da HCL é desconhecida, estudos anteriores sugeriam que se tratava de uma doença autoimune, porém com o aumento da busca pelo entendimento da doença, a HCL é colocada como uma interseção entre desordem autoimune, inflamação e mutação neoplásica. A caracterização da HCL como uma doença neoplásica é apoiada pelo achado de que aproximadamente 60% dos casos abrigam uma mutação somática que produz a variante oncogênica BRAF V600E (ABLA *et al.*, 2019; GOYAL *et al.*, 2022).

Desde a descoberta da mutação BRAF-V600E da HCL, os avanços na tecnologia de sequenciamento genético de última geração revelaram várias mutações condutoras e resolveram a fisiopatologia molecular da HCL. Mas outras alterações estruturais ainda não foram elucidadas (KOBAYASHI *et al.*, 2018).

Existe uma ligeira predileção pelo gênero masculino, etnia caucasiana, e geralmente a primeira manifestação de lesões ocorre na infância, porém a forma multissistêmica se mostrou mais presente em adultos, sendo que em crianças se sugere que alguns fatores de risco podem ser doença na tireoide e infecções durante o período pós – natal. Já em adultos, o tabagismo se mostrou como o fator de risco mais significativo, principalmente para pacientes com o envolvimento do pulmão nos casos de HCL. No presente caso houve a manifestação da doença em uma paciente melanoderma, de 21 anos de idade, e ocorreu a evolução da HCL para forma multissistêmica com envolvimento de ossos e pulmão, sendo que a paciente não possuía histórico de tabagismo (ARICÒ *et al.*, 1998; KALEY *et al.*, 2020).

O diagnóstico da HCL é realizado através do exame clínico e de imagem em conjunto com biópsia incisional da lesão seguida de análise histopatológica e imunistoquímica. Porém o diagnóstico padrão ouro é realizado através da identificação de grânulos de Birbeck no exame de microscopia eletrônica. Os grânulos de Birbeck são organelas citoplasmáticas com aspecto de “raquete de tênis” apresentando estruturas em bastonete, com estriações transversais e terminações arredondadas, às vezes bulbosas ou dilatadas. Constituem estruturas tubulares rígidas, de tamanhos variáveis, contendo, em seu interior, um material fracamente eletrodense, exibindo extremidades geralmente rombas e estriações transversais bastante características. Tais estruturas estão aparentemente relacionadas ao processo de endocitose de partículas estranhas (THORNTON *et al.*, 2020).

No achado histopatológico é possível observar uma concentração de células de origem inflamatória, como eosinófilos, neutrófilos, e no exame de imunoistoquímica o diagnóstico pode ser determinado pela marcação e positividade de proteínas como CD1a e CD207, que são expressas na membrana de células especializadas na apresentação de antígenos (LIAN *et al.*, 2016).

Manifestações orais da HCL incluem achados de acometimento do tecido ósseo e mucosa oral. Sinais clínicos como ulceração de gengiva, recessão gengival, eritema, destruição óssea e mobilidade dentária, a perda de dentes podem estar presentes, tornando algumas vezes o diagnóstico equivocadamente interpretado como doença periodontal. Lesões osteolíticas vistas no exame radiográfico também apresentam similaridades com outras patologias como cistos e tumores de origem odontogênica, cistos inflamatórios e lesões endoperiodontais. Na classificação atual a HCL pode acontecer independentemente da presença de indução inflamatória por biofilme/placa (ALTAY *et al.*, 2017; CHERIAN *et al.*, 2021; DIFLOE-GEISERT *et al.*, 2021).

As lesões osteolíticas da HCL contêm uma composição de células inflamatórias, incluindo macrófagos, eosinófilos, e neutrófilos. Essas células infiltradas e as células da HCL estimulam umas às outras para produzir citocinas que causam reabsorção óssea e destruição dos ossos envolvidos. Além disso o envolvimento da glândula pituitária do paciente pode colaborar ainda mais para a desregulação do metabolismo ósseo, causando quadros de hipogonadismo, hipotireoidismo, deficiência de hormônio do crescimento e hiperprolactinemia, que estão diretamente ou indiretamente associados ao metabolismo ósseo (GEORGAKOPOULOU *et al.*, 2022)

O tratamento da HCL pode ser realizado através de terapia sistêmica como por exemplo com o uso de corticoides, radioterapia e quimioterapia utilizando bifosfonatos e antineoplásicos e depende da classificação da doença, e existe também a terapia alvo que o foco se encontra nas moléculas que estão presentes em maior quantidade em células neoplásicas, como por exemplo com o uso de cladribina. A abordagem terapêutica é ajustada conforme o grau de acometimento da condição, isto é, se é de acometimento de um único sistema, de forma unifocal ou multifocal ou em nível multissistêmico, acometendo órgãos de risco ou não. Pacientes que possuem quadros de lesões envolvendo somente pele ou tecido ósseo, por exemplo, podem dependendo da extensão da lesão, receber somente o tratamento cirúrgico, já que

não há grande morbidade associada a execução da cirurgia. Porém em casos de envolvimento nos órgãos de risco, a cirurgia pode provocar um nível alto de morbidade, portanto é preferível que seja realizada terapia sistêmica. Existem ainda abordagens combinadas como procedimentos cirúrgicos de exérese total de lesões associados às terapias sistêmicas como a quimioterapia (ARSLAN *et al.*, 2023; LIAN *et al.*, 2016). Em casos de pacientes acometidos com a variante multissistêmica, a quimioterapia com vimblastina e prednisona pode ser usada como primeira linha de terapia sistêmica, como foi realizado no caso apresentado (KROOKS *et al.*, 2018; GIRSCHIKOVSKY *et al.*, 2013). O tratamento cirúrgico pode incluir curetagem de lesões osteolíticas, associada a exodontia dos dentes envolvidos na lesão, como também a remoção de tecido mole afetado (DIFLOE-GEISERT *et al.*, 2021). No presente caso clínico, a conduta terapêutica associou intervenções cirúrgicas intra-orais, extra-orais, e na calota craniana, além de terapia medicamentosa para controle da doença, classificada como multissistêmica, ao longo de 10 anos.

O prognóstico da doença varia de acordo com o seu tipo de manifestação. Quando somente tecido ósseo ou pele é acometido o prognóstico tende a ser favorável após o tratamento indicado ter sido realizado. Porém em manifestações em órgãos de risco como fígado a taxa de recidiva aumenta e de mortalidade também. É importante também estar atento para sinais como poliúria e polidipsia, que podem estar presentes quando o sistema nervoso central (SNC) é envolvido, causando um quadro de diabetes insipidus após acometer a glândula pituitária do paciente (ABLA *et al.*, 2019)

No presente caso houve manifestação da lesão em pulmão e tecido ósseo, sendo classificada como multisistêmica e multifocal, compreendendo ossos do crânio, quadril e maxilares. Após a exérese das lesões não houve recidivas em um mesmo sítio anatômico intra-bucal, a exceção da região posterior esquerda da mandíbula, que teve a lesão previamente curetada e uma recidiva que ocasionou uma fratura mandibular patológica, havendo necessidade de ser realizada uma ressecção segmentar com margem de segurança e após executada não houveram novas manifestações. Não houve comprometimento do SNC após a exérese da lesão em crânio. A paciente segue em acompanhamento pelo serviço de Cirurgia BMF, estomatologia e oncologia.

6 CONCLUSÃO

A HCL é uma condição que precisa ter sua etiopatogenia mais bem elucidada. Os avanços tecnológicos, como o sequenciamento genético, melhoram a compreensão da condição, e as evidências apontam para o entendimento de que a HCL se trata mais de uma neoplasia do que uma doença autoimune. A partir desses avanços e diante da elucidação da etiologia, será possível determinar métodos mais eficientes de tratamento, bem como a correta classificação de risco que possibilita direcionar melhor a conduta em cada caso e determinar o prognóstico da doença. A HCL pode ser facilmente confundida com cistos e tumores de origem odontogênica, bem como lesões de origem endoperiodontal. Portanto, é preciso estar atento para achados clínicos que possibilitam o diagnóstico diferencial e diante da hipótese diagnóstica de HCL é necessária a biópsia e o encaminhamento do material para análise histopatológica para a conclusão do diagnóstico e o tratamento precoce do paciente envolvido. A abordagem terapêutica geralmente é multiprofissional, seja através de procedimentos cirúrgicos ou terapias medicamentosas.

REFERÊNCIAS

- ABLA, Oussama; ROLLINS, Barrett; LADISCH, Stephan. Langerhans cell histiocytosis: progress and controversies. **British Journal of Haematology**, v. 187, n. 5, p. 559-562, 2019.
- ALTAY, Mehmet Ali et al. Langerhans cell histiocytosis: A diagnostic challenge in the oral cavity. **Case Reports in Pathology**, v. 2017, 2017.
- ARICÒ, Maurizio; EGELER, R. Maarten. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 12, n. 2, p. 247-258, 1998.
- ARSLAN DAVULCU, Eren et al. Adult Onset Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. **Clinical Hematology International**, p. 1-6, 2023.
- CHERIAN, Latha Mary et al. Langerhans cell histiocytosis: A diagnostic enigma in the oral cavity. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP**, v. 25, n. Suppl 1, p. S27, 2021.
- DIFLOE-GEISERT, Julia C. et al. Periodontal manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a systematic review. **Clinical oral investigations**, v. 25, n. 6, p. 3341-3349, 2021.
- EMILE, Jean-François et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 127, n. 22, p. 2672-2681, 2016.
- FACCIOLO, Maria-Teresa et al. A rare case of oral multisystem Langerhans cell histiocytosis. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 9, n. 6, p. e820, 2017.
- FAUSTINO, Isabel Schausltz Pereira et al. Langerhans cell histiocytosis in the oral and maxillofacial region: An update. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n. 6, p. 565-571, 2021.
- GEORGAKOPOULOU, Danae; ANASTASILAKIS, Athanasios D.; MAKRAS, Polyzois. Adult langerhans cell histiocytosis and the skeleton. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 909, 2022.
- GIRSCHIKOFFSKY, M et al., Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net, **Orphanet Journal of Rare Diseases**, Paris, n.8, p. 72, 2013.
- GOYAL, Gaurav et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 139, n. 17, p. 2601-2621, 2022.
- GULATI, Nitya; ALLEN, Carl E. Langerhans cell histiocytosis: version 2021. **Hematological oncology**, v. 39, p. 15-23, 2021.

KALEY, K. et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult: a discussion of epidemiology and treatment options. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 31, n. 1, p. e70-e73, 2020.

KOBAYASHI, Masayuki; TOJO, Arinobu. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. **Cancer Science**, v. 109, n. 12, p. 3707-3713, 2018.

KROOKS, Jolie; MINKOV, Milen; WEATHERALL, Angela G. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 6, p. 1035-1044, 2018.

LIAN, Cuihong; LU, Yuan; SHEN, Siyuan. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. **Oncotarget**, v. 7, n. 14, p. 18678, 2016.

LUZ, Julia et al. Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a case report. **BMC Oral Health**, v. 18, n. 1, p. 1-6, 2018.

RODRIGUEZ-GALINDO, Carlos; ALLEN, Carl E. Langerhans cell histiocytosis. **Blood**, v. 135, n. 16, p. 1319-1331, 2020.

THORNTON, Shantae M. et al. The Essential Role of anxA2 in Langerhans Cell Birbeck Granules Formation. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 974, 2020.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL METROPOLITANO ODILON BHERENS BELO HORIZONTE

2021

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: JÚLIO CÉSAR TANOS DE LACERDA
ENDEREÇO: RUA FORMIGA, 50 – BAIRRO LAGOINHA
CEP: 31110-430 – BELO HORIZONTE – MG
FONE: (31) 32776256 - 32776111
E-MAIL: jclacerda@uol.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a). está sendo consultado no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos e laboratoriais de seu caso clínico/cirúrgico e documentação radiológica que se encontram em seu prontuário médico, para apresentação do mesmo e publicação do caso em revista científica como "Relato de caso". Nosso objetivo é discutir as características de sua patologia em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença e tratamento. A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelos profissionais assistentes e pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. O relato do caso estará à sua disposição quando finalizado. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr.(a) não será identificado em nenhuma publicação. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr(a).

Eu, Rafaela Rodrigues da Costa, portador do documento de Identidade 16.86.649.439 fui informado a respeito do objetivo deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Declaro que autorizo a utilização de dados clínicos do meu caso. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2021.

Rafaela Rodrigues da Costa

Nome Assinatura participante ou responsável/ data

Júlio César Tanos de Lacerda

Nome Assinatura pesquisador/ data

ANEXO B – Parecer Consubstanciado (Comitê de Ética em Pesquisa/Hospital Metropolitano Odilon Behrens)

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON
BEHRENS-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Histiocitose de Células de Langerhans: Revisão de Literatura e Relato de Caso de Lesões Maxilo-mandibulares

Pesquisador: Renata Gonçalves de Resende

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61493416.4.0000.5129

Instituição Proponente: Hospital Municipal Odilon Behrens-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.872.572

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso de Histiocitose de Células de Langerhans, com revisão de bibliografia. Trata-se de patologia rara e pouco estudada sendo considerado, pela revisão da literatura, o reconhecimento dos aspectos evolutivos da lesão e da doença, para adequado tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

*Apresentar revisão literária da Histiocitose de Células de Langerhans e relatar um caso da doença diagnosticada no Hospital Metropolitano Odilon Behrens.

Objetivos Específicos

- *Apresentar revisão de literatura sobre a HCL no intuito de conhecer as evidências clínicas e radiográficas, prevalência, métodos diagnósticos e possibilidades terapêuticas.
- *Reportar caso clínico raro de Histiocitose de Células de Langerhans.
- *Discutir os achados clínicos do caso em questão com o que é reportado na literatura científica.
- *Mostrar a importância de conhecer e diagnosticar a HCL na clínica odontológica.

Endereço: Rua Formiga 50 Sala 108
Bairro: São Cristóvão CEP: 31.110-430
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-6120 E-mail: cepob@gmail.com

HOSPITAL MUNICIPAL ODILON
BEHRENS-MG



Contribuição do Parecer: 1.073.573

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos? O paciente pode sentir desconforto durante o registro de dados clínicos como exames laboratoriais, exames laboratoriais e de imagem, minorado pelo compromisso de sigilo e discrição na coleta, assim como respeito a privacidade do participante.

Benefícios:

A revisão de literatura permite ampliação do conhecimento dos profissionais envolvidos na condução do clínico. O reconhecimento e atualização da patologia trará benefício a comunidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de interesse científico e que poderá trazer benefícios aos pacientes acometidos da patologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios em conformidade com as resoluções.

Condições ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas. Projeto dentro das normas das resoluções e recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_815763.pdf	24/11/2016 13:48:58		Acelto
Cronograma	cronograma.docx	24/11/2016 13:48:38	Renata Gonçalves de Resende	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura.doc	24/11/2016 13:48:13	Renata Gonçalves de Resende	Acelto
Outros	cartaresposta.docx	24/11/2016 13:45:10	Renata Gonçalves de Resende	Acelto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tce.docx	24/11/2016 13:30:06	Renata Gonçalves de Resende	Acelto
Folha de Rosto	fohaderosto.pdf	28/10/2016 13:42:28	Renata Gonçalves de Resende	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Formiga 90 Sala 108
Bairro: São Cristóvão CEP: 31.110-430
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-6120 E-mail: cep@hob@gmail.com