



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE ODONTOLOGIA

GABRIEL CARDIM DE OLIVEIRA

**HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS
RELATO DE CASO**

**LANGERHANS CELLS HISTIOCYTOSIS
CASE REPORT**

SALVADOR
2020

GABRIEL CARDIM DE OLIVEIRA

**HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS
RELATO DE CASO**

**LANGERHANS CELLS HISTIOCYTOSIS
CASE REPORT**

Manuscrito apresentado ao Curso de graduação em Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de cirurgião dentista.

Orientador: Prof. Dra. Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado

SALVADOR

2020

DEDICATÓRIA

Dedico esse manuscrito a minha amiga, irmã, Carla Maria Dos Santos Costa por ter sido a maior inspiração para a realização desse relato e como retribuição de ter marcado minha vida, deixarei esse documento com pagamento mínimo de eterna gratidão que tenho por ela.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me permitido chegar até essa fase que é culminada com a realização do meu sonho. Aos meus pais José Alberto e Susy por todo apoio emotivo, financeiro, estrutural, por ter sido a primeira “plateia” ao apresentar esse trabalho, por torcer e sempre me oferecer tudo de bom e do melhor para ajudar na minha formação acadêmica. A minha irmã, mesmo que um pouco distante sempre torceu por mim. Agradeço também a Edna que sempre fez questão de lavar meus jalecos, de preparar meu almoço quando ficava o dia todo na faculdade, sou muito grato por esse carinho e cuidado dela pela minha vida. A Jailton Neto, meu companheiro que acompanhou desde o início desse sonho que chorou comigo e me proporcionou momentos maravilhosos que me ajudaram a redigir esse trabalho. Minha tia Sônia, que desde sempre fez questão de me apoiar em todas as decisões e em todos os momentos que passei na academia. A Lívia, minha prima, por todas as oportunidades, experiências trocadas, puxões de orelhas entre tantas coisas vividas nos consultórios entre quatro paredes, que me marcaram e que sempre levarei para minha vida. Ao meu avô José Alberto, por todo esforço para que eu tivesse as melhores oportunidades de estudar com conforto. A minha dinda Silvia que é sempre a primeira a responder minhas mensagens no grupo, e a que sempre é a primeira a sonhar meus sonhos junto comigo. Aos meus tios e primos da Família Cardim, meus tios e parentes da família Oliveira, em especial meu Tio André e Tia Crisce que tiveram a oportunidade de me acompanhar mais de perto durante esses 5 anos. Aos meus amigos que são minha família e eu posso afirmar isso com inúmeras provas, do grupo, Odontoloucos, VIU(Paulinho, Jel, Jojo, Auno, Carol, Milhas, Gui e Fer), VALE(Minhas meninas Juju E Clarinha), PAPAÍ HADDAD 2022(Meus cristais MP, Dra Nati e Pró Carlinha), TRYGLAMB(Minhas meninas Carol, Bia, Thais, Rapha, Yana, Lari), GAYDARES (Vitinho, Lua, e Gio) BAI FÂTIMA(e aos mais recentes amigos que ganhei, Bini, Malu, Kaya e Silvana) e ao meu amigo Matheus Silva que aguentaram tanto meu drama, meus podcasts, meus desafios de vida, vocês todos foram essenciais para ser quem sou hoje, vocês são minha família. Em especial Natalie Borges e Nicole Gottschalk que estudaram comigo e que mesmo tornando caminhos totalmente distintos, não foram suficientes para nos distanciar, muito obrigado por terem sido extremamente cruciais nesse meu momento, eu amo vocês demais. E por último e não menos importante, minha orientadora Dr^a Alena Medrado que foi de fundamental importância na construção desse trabalho e que sem ela não teríamos alcançado tantas vitórias com o mesmo.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	8
2. RELATO DE CASO	11
3. DISCUSSÃO	15
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	18

REFERÊNCIAS

ANEXOS A - SUBMISSÃO AO CEP

ANEXOS B - DIRETRIZES PARA AUTORES

ANEXOS C - ARTIGOS REFERENCIADOS

RESUMO

A histiocitose das células de Langerhans faz parte de um grupo de doenças que antigamente denominava-se, histiocitose X. Esta síndrome possui sua etiologia desconhecida e se origina de uma proliferação excessiva de células de Langerhans, com formação de histiócitos que podem provocar o desenvolvimento de lesões destrutivas. A síndrome possui predileção por sexo masculino e crianças e é classificada em três tipos, a saber, Hand-Schuller-Cristian, Letwer-Siwe e o granuloma eosinofílico. As variantes clínicas apresentam em comum a presença de lesão lítica que pode ser identificada através dos achados imaginológicos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico de granuloma eosinofílico, sem repercussões orais, mas com amplas repercussões sistêmicas. Paciente, 31 anos, gênero feminino, leucoderma, apresentava queixa de dor em membros inferiores há mais de dez anos. Ao procurar o médico, este solicitou exames imaginológicos os quais apresentaram rarefação óssea no fêmur e íliaco. Foi realizada biópsia incisional da lesão a qual revelou fragmento de tecido ósseo bem diferenciado e sem alterações histopatológicas significativas nas regiões cortical e medular. Em algumas áreas, entretanto, havia depósitos de células histiocitárias com citoplasmas eosinofílicos e células gigantes multinucleadas. O diagnóstico histopatológico final foi histiocitose de células de Langerhans. Desde então, a paciente está sob tratamento com bifosfonato e há efetivo controle da condição. Espera-se que este relato possa contribuir para o melhor entendimento da patogenia da doença, e ampliar o conhecimento dos profissionais de saúde, em especial os cirurgiões dentistas acerca desta condição.

PALAVRAS-CHAVE: Histiocitose X, Granuloma, Langerhans.

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is among the group of diseases that was originally called histiocytosis X. This syndrome has an unknown etiology and originates from an excessive proliferation of Langerhans cells; in this condition, the formation of histiocytes can cause the development of other pathological conditions. Langerhans cell histiocytosis has a predilection for men and children and is classified into the following three types: Hand–Schuller–Christian, Letterer–Siwe, and eosinophilic granuloma. A common feature of these variants is the presence of a lytic lesion that can be identified by imaging. This study was aimed to report a clinical case of eosinophilic granuloma without oral repercussions, but with wide systemic repercussions. The patient, a 31-year-old woman with leucoderma, presented with a more than 10-year history of pain in the lower limbs. The doctor requested imaging examinations to assess the presence of bone rarefactions in the femur and iliac. An incisional biopsy of the lesion revealed a well-differentiated fragment of bone tissue in the cortical and medullary regions, without histopathological changes. However, deposits of histiocytic cells with eosinophilic cytoplasm and multinucleated giant cells were present in some areas. A final histopathological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis was established based on these findings. Since then, the patient's condition has been effectively controlled with bisphosphonate therapy. This report might contribute to a better understanding of the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis and will help to expand the knowledge of health professionals, especially dental surgeons, about this condition.

KEY-WORDS: Histiocytosis X, Granuloma, Langerhans

1. INTRODUÇÃO

A histiocitose das células de Langerhans é uma doença caracterizada pela proliferação clonal de histiócitos com formação de granulomas. Esta síndrome tem sua etiologia desconhecida. Os histiócitos são descritos como células monomorfonucleadas dendríticas, apresentadoras de antígenos, presentes na epiderme, medula óssea, linfonodos e mucosa (1).

A célula de Langerhans derivada da medula óssea, possui uma certa complexidade em sua estrutura que permite e se torna responsável pela apresentação aos antígenos, frente a uma defesa contra um microorganismo invasor, este comportamento é observado em células classificadas como dendríticas, (1,3,17). Sua estrutura é composta por uma célula de tipo monomorfonucleada, ricamente presente nos tecidos epidérmicos e mucosos, é comumente encontrado um grânulo, em formato de bastonete com estriações transversais e que se assemelha a uma raquete, é classificado como grânulo de Birbeck, que através de microscopia de luz consegue estabelecer um diagnóstico diferencial de outras proliferações celulares (3,9,17).

É uma doença rara, com incidência de 1 a 4 casos em cada 1.000.000 de indivíduos, com predileção pelo sexo masculino e maior frequência em jovens menores de 15 anos (1,2). Segundo a literatura, é classificada em três tipos, a saber, Hand-Schuller-Cristian (variante crônica disseminada), Lettwer-Siwe (forma aguda e subaguda disseminada) e o granuloma eosinofílico (forma crônica localizada) (3).

Na cavidade oral, é comum detectar precocemente as primeiras alterações desta condição clínica, pois 10% a 20% dos ossos maxilares são afetados (2). O sítio mais acometido é a região posterior de mandíbula, onde se observa um aspecto de periodontite severa devido ao ganho de mobilidade dentária (4). Também podem ser observados 'dentes flutuantes' em radiografias panorâmicas, em razão de moderada a intensa reabsorção das corticais dos processos alveolares (2,4,5).

Na variante Hand-Schuller-Cristian, observa-se a presença, em uma minoria de pacientes, de uma tríade clínica que é composta por exoftalmia,

diabetes insipidus e lesões ósseas (3,7). A inflamação inicial pode ser diagnosticada por significativa presença de histiócitos no local, quadro histopatológico esse que confirmaria a presença da doença. Por ser uma variante de característica disseminada, não se restringe ao osso, e pode afetar a mucosa oral e órgãos como fígado, rins e os gânglios linfáticos (2).

Como forma aguda da doença, a variante Lettwer-Siwe ocorre em crianças e jovens. Observa-se comprometimento de mucosa e tecido ósseo, ocorrendo uma proliferação histiocitária difusa pelo corpo. Já em 1953, Lichtenstein et al., descreveram que essa modalidade da síndrome poderia ter um prognóstico fatal, se não fosse o auxílio da terapia esteroidal para reverter e controlar o quadro clínico (1,3,7).

A terceira variante da histiocitose de células de Langerhans é o granuloma eosinofílico, que é restrita ao osso e pode ser uni ou multifocal, leve ou severa. Geralmente não apresenta envolvimento cutâneo, pulmonar e hipofisário. Seu prognóstico se torna mais favorável em relação às outras formas de apresentação de histiocitose (2,3).

Como já citado, o diagnóstico precoce pode ser estabelecido pela presença de sinais na cavidade oral. Dentre os sinais observados em portadores dessa síndrome destacam-se aqueles que envolvem o periodonto a exemplo da formação de bolsas periodontais profundas, sangramento gengival, risco de lesões de furca e mobilidade dentária (4-7). Por se tratar de uma doença rara, periodontistas devem se atentar à conduta frente a um paciente com condições similares a essas, visto que o correto diagnóstico é de extrema importância para a prevenção de sequelas negativas causadas pelas disfunções do periodonto (4).

O diagnóstico desta doença é confirmado através de uma avaliação histopatológica, que consiste em um exame de imuno-histoquímica, realizado com a proteína S-100 e a CD1-A (2,5,7). Através do padrão de imunomarcção, pode-se obter um resultado diferencial de histiocitose de células Langerhans, em razão da célula clonada possuir um grânulo específico, denominado Birbeck, o qual é facilmente visualizado através da microscopia de luz (5).

O tratamento dessa patologia é determinado de acordo com a severidade, tamanho das lesões e o comprometimento sistêmico do indivíduo.

Os fármacos de eleição para o curso da terapêutica são os corticosteroides, administrados de forma conjunta. Segundo a literatura, a prednisona e a vincristina, tem sido utilizados concomitantemente de modo a favorecer o prognóstico (1). Na cavidade oral, o tratamento se restringe à terapia periodontal clássica, com raspagem subgingival e alisamento radicular ou abordagem cirúrgica. Em ambos os casos, faz-se necessário acompanhamento periódico das lesões por parte do periodontista (2,4).

Visto à raridade dessa disfunção e à escassez de estudos publicados na literatura que enfatizem a cavidade oral, o objetivo desse relato de caso foi descrever as principais características clínicas, de diagnóstico e tratamento sobre uma paciente jovem que apresentou amplas repercussões sistêmicas e que não teve acompanhamento odontológico.

2. RELATO DE CASO

Paciente C.M.S.C, 32 anos, leucoderma, sexo feminino, compareceu ao consultório de um médico especialista em ortopedia queixando-se de dores nos membros inferiores, com aumento do quadro álgico ao frio. O médico não solicitou exames complementares e finalizou o atendimento, informando aos responsáveis que se tratava de doença do crescimento da musculatura tardia. Dois anos depois (2007), o quadro de dor se agravou. A paciente procurou um reumatologista que fez o exame clínico e solicitou exames complementares que incluíram a análise dos valores séricos de velocidade de hemossedimentação (VHS), (54mm\1ª hora) e Proteína C reativa (PCR) positiva (++) . O Fator de anti-núcleo (FAN), fator reumatóide C3 e C4, apresentaram valores normais. Nesta mesma ocasião, foi realizado exame radiográfico de membros inferiores para uma melhor avaliação do quadro clínico. Como possíveis hipóteses diagnósticas, foram consideradas a síndrome de Hashimoto, doença de Paget, e doença de crescimento da musculatura tardia.

O exame imagiológico revelou presença de áreas de rarefação óssea nos membros inferiores. Adicionalmente, na cintilografia, foram constatadas lesões osteogênicas a esclarecer, nas projeções parietal esquerda, temporo-parietal direita, espinha íliaca ântero-inferior esquerda, metade proximal do fêmur direito e nos terços proximal e distal do fêmur esquerdo (Figura 1; setas que ilustram áreas de rarefações ósseas com o aspecto radiolúcido).

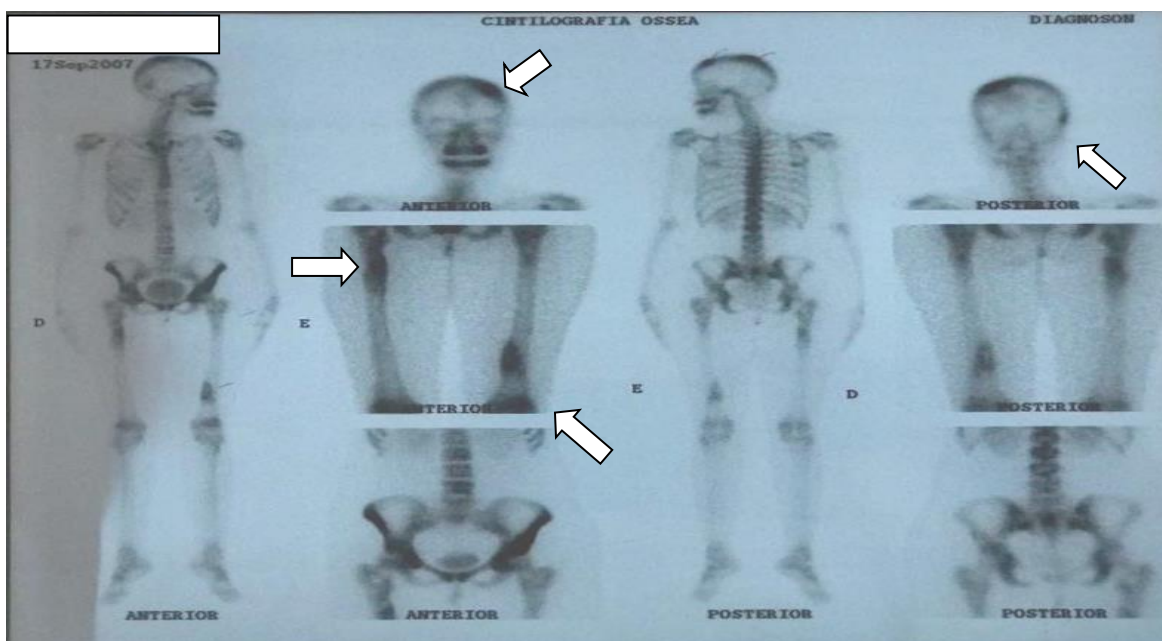
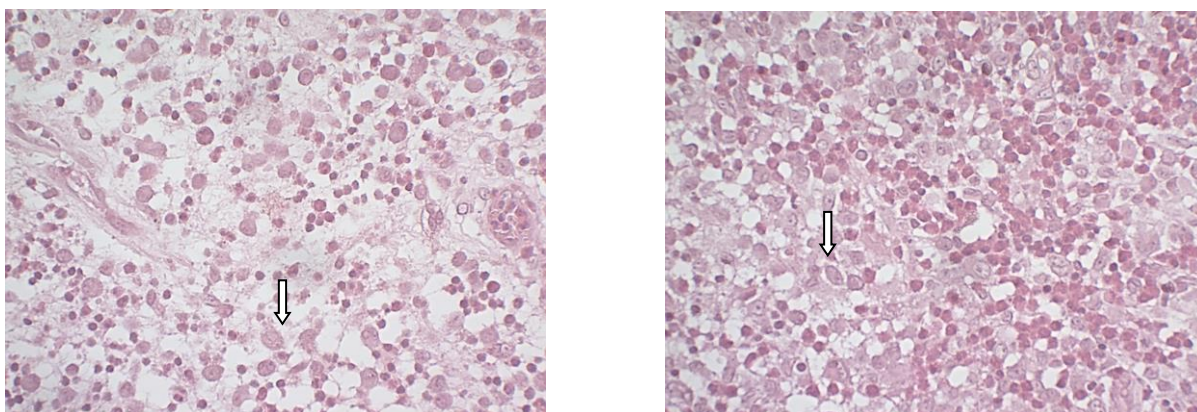


FIGURA 1 – Aspectos imagiológicos da cintilografia óssea realizada em 2007.

Através dos achados clínicos, imaginológicos e sorológicos citados, a paciente foi submetida a uma avaliação hematológica e a uma consulta com médico oncologista, o qual suspeitou de histiocitose X. A paciente foi encaminhada para realização de uma biópsia incisional na região do fêmur para confirmação diagnóstica, sob anestesia local, em ambiente ambulatorial.

Foi realizada uma incisão do lado direito e a exérese de uma amostra do tecido, a qual foi encaminhada para estudo histopatológico. A biópsia realizada revelou fragmentos de tecido ósseo que, em geral, apresentavam-se bem diferenciados e sem alterações histológicas significantes, incluindo as camadas cortical e medular. Em poucas, áreas, entretanto, foram observados depósitos de células histiocitárias com citoplasmas eosinofílicos ou espumosos. Muito raramente, tais células eram binucleadas e exibiam dobras na membrana nuclear. Houve presença de algumas células gigantes multinucleadas e frequentes células linfo-plasmocitárias que se apresentavam entremeadas por grupos de polimorfonucleares eosinófilos (Figuras 2, 3). As secções teciduais exibiram imunomarcção positiva para as proteínas S100, CD68 e CD1A e CD20, CD3 e mieloperoxidase, negativos.



Figuras 2 e 3: Infiltrado crônico com presença de células linfo-plasmocitárias e inúmeros histiócitos (setas). Hematoxilina-eosina, 400 X.

Foi definido o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. Após a realização do exame histopatológico, a paciente iniciou o protocolo medicamentoso para tratamento e controle da doença. Foi utilizado Pamidronato de sódio 90mg (Pamidronato, Cristalia, Brasil) por via parenteral a cada 30 dias, com acompanhamento de um médico oncologista. Após o início da medicação, a paciente foi também encaminhada para um especialista em

ortopedia, o qual elencou como primeiro procedimento uma cirurgia óssea com vistas à colocação de uma prótese com finalidade de estabilizar o quadro clínico, a qual não foi realizada por decisão da paciente.

Seis anos após o quadro clínico inicial descrito, e ainda em uso do quimioterápico descrito, a paciente apresentou cefaleia intensa. Foi submetida a um exame imaginológico do crânio e biópsia do couro cabeludo que revelou secções de pele ulcerada que evidenciavam neoplasia composta por infiltrado de células de Langerhans na derme. As células apresentavam abundante citoplasma eosinofílico e núcleo vesiculoso, riniforme, com nucléolo pequeno e sulcos nucleares longitudinais característicos. Foram observadas células de Langerhans e epidermotropismo por agrupamentos de histiócitos. Houve presença de abscessos eosinofílicos, acompanhados por linfócitos. Por determinação do oncologista, iniciou-se radioterapia, com ciclo de três sessões. Em virtude da permanência da dor, foi indicada pulsoterapia com corticoide com o objetivo de amenizar a sintomatologia dolorosa.

De 2014 a 2016, a paciente foi submetida a rigoroso protocolo de tratamento com uso de Ácido Zoledrônico 4mg (Zometa, Novartis, Brasil) por via parenteral em doses mensais. Houve controle da atividade da doença, o qual foi constatado através da realização de hemograma e PCR, mensalmente.

Em 2017, ela foi exposta a um novo exame de imagem, que revelou presença de uma lesão de tecido mole, pois começou a relatar queixas de sintomatologia dolorosa em região abdominal inferior. Nesta ocasião, foi solicitada uma histeroscopia que revelou fragmentos de mucosa endometrial com estroma fusocelular, com áreas de colapso estromal, hemorragia intersticial e microtrombos de fibrina em vasos de estroma. As glândulas endometriais, não apresentaram evidências de mitose, vacúolos e/ou secreção. Na lâmina própria, havia edema e intenso infiltrado inflamatório de células monomorfonucleares com formação de folículos linfóides reativos e áreas de acúmulos de histiócitos epitelióides, além de numerosos plasmócitos e alguns eosinófilos. A paciente foi submetida à cirurgia através da qual foram retiradas as lesões da parede do colo do útero.

De 2017 até o presente momento, o quadro clínico de histiocitose de células de Langerhans tem tido um controle efetivo com a administração mensal de Ácido Zoledrônico 4mg (Zometa, Novartis, Brasil) por via parenteral.

Atualmente, a paciente encontra-se em acompanhamento com médico oncologista. Durante todos os anos de tratamento da condição clínica, a paciente relatou não ter tido acompanhamento odontológico, apenas consultas de rotina para procedimentos de baixa complexidade.

3.DISSCUSSÃO

A histiocitose de células de Langerhans se define como um distúrbio clonal de células monomorfonucleadas que podem atingir osso, pele e mucosa e é subdividida em variantes clínicas que são classificadas de acordo com o grau de acometimento e características clínicas (2,12). Hand-Schuller-Cristian, Letwer-Siwe e o granuloma eosinofílico compõem o quadro de variantes dessa patologia. É uma doença rara, com etiologia desconhecida e predileção pelo sexo masculino e crianças (2). O presente relato de caso clínico descreveu a variante menos severa da doença que é o granuloma eosinofílico. Estima-se que a maioria dos casos, cerca de 50%, se desenvolva a partir da segunda década de vida. Este achado foi ratificado no presente relato de caso uma vez que a paciente em questão começou a apresentar sintomatologia dolorosa aos 20 anos. Embora em 20% dos casos tenha sido relatada predileção pelos ossos gnáticos, a paciente apresentou comprometimento primário do crânio, fêmur e íliaco, ossos estes comumente afetados na ampla maioria dos casos citados na literatura (2,12,13).

O granuloma eosinofílico pode acometer um ou mais ossos, com expressão focal ou generalizada. Neste caso clínico, observou-se a ocorrência de múltiplas lesões em ossos do crânio, fêmur e íliaco. Grueso et al., (2018) também relataram a ocorrência do granuloma eosinofílico em uma paciente de 7 anos de idade, sexo feminino, com comprometimento vertebral e de membros inferiores. Até o momento, não se sabe exatamente o que determina o desenvolvimento desta condição em um ou mais ossos do corpo humano. Hipotetiza-se que o sistema imune possa modular a localização do sítio desta lesão (10,12). De fato, LaLitha et al., (2015) relataram que o granuloma eosinofílico pode ser considerado como uma lesão óssea singular ou múltipla que não apresenta envolvimento visceral. (7).

As características imaginológicas se restringem à radiolucidez que é evidenciada quando há presença de perda óssea em região alveolar, achados que podem ser observados no desenvolvimento do granuloma eosinofílico (10). No presente relato de caso, a paciente apresentou aspectos imaginológicos compatíveis com rarefações ósseas em membros inferiores.

Os aspectos histopatológicos foram determinantes para a confirmação da hipótese diagnóstica de granuloma eosinofílico. Sabe-se que através das características histopatológicas é possível determinar o diagnóstico diferencial de histiocitose de células de Langerhans de outras patologias que promovem destruição do tecido ósseo (5). Na microscopia eletrônica de transmissão, muitas vezes é possível visualizar os grânulos citoplasmáticos nos histiócitos, os quais são denominados grânulos de Birbeck. Neste relato de caso clínico não foi possível submeter o material biológico excisado à esta análise ultraestrutural, embora se saiba que a constatação dos grânulos citados seja confirmatória para ratificar o diagnóstico histopatológico pelo método convencional de microscopia de luz. A realização de estudo imuno-histoquímico do tecido com anticorpos anti-proteínas S100 e CD1A que exibem um padrão de imunomarcação predominantemente membranar tem sido descrito na literatura como decisivo para a confirmação diagnóstica (1,5,14). A paciente realizou estudo imuno-histoquímico com tais anticorpos e exibiu positividade da reação de modo a ratificar o diagnóstico histopatológico de granuloma eosinofílico.

Existem algumas alterações bucais cuja ocorrência pode estar relacionada a esta condição. Bolsas periodontais profundas, destruição do osso alveolar, mobilidade e perda dentária são as manifestações mais comuns e esperadas em pacientes portadores dessa doença (4,13). As manifestações podem ocorrer sob a forma de lesões únicas ou múltiplas. A cortical óssea pode ser afetada, ocasionando o aparecimento de ulcerações na mucosa, inflamação gengival, recessão e necrose (5). Contudo, no presente relato de caso não foram relatadas alterações orais dignas de nota pela paciente. Uma possível hipótese é que as alterações sistêmicas tenham sido tão impactantes na qualidade de vida da paciente e também tão debilitantes, que esta tenha negligenciado a saúde bucal a segundo plano, em detrimento ao tratamento sistêmico que lhe foi imposto. O papel do cirurgião dentista é de extrema importância no acompanhamento desses pacientes, pois é possível detectar precocemente sinais clínicos que indiquem e apontem o surgimento da doença a exemplo do sangramento gengival espontâneo que pode mimetizar uma gengivite relacionada a outras etiologias (5). Adicionalmente, em casos como o relatado, faz-se necessário sugerir a realização de exames complementares de

caráter imagiológico da maxila e da mandíbula, a exemplo de radiografias digitais.

Diante dos achados clínicos, imagiológicos e histopatológicos descritos, a paciente foi encaminhada para tratamento à base de bifosfonatos. A literatura afirma que este fármaco ainda não possui uma atividade molecular bem definida quanto ao seu mecanismo de ação durante o tratamento, embora se saiba que agem especificamente no osso, inibindo a reabsorção osteoclástica (5). Todavia, sugere-se que a administração de corticosteroides como a Prednisolona associada a um anti-neoplásico a exemplo da Vimblastina, possa ser efetiva desde que a extensão da lesão seja avaliada (16). No presente caso clínico, a paciente vem se submetendo a doses mensais de bifosfonatos, por via endovenosa, com adequado controle da atividade óssea.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou um caso clínico de histiocitose de células de Langerhans, onde a paciente era portadora da variante menos severa, o granuloma eosinofílico. Apesar de apresentar comprometimento em sítios anatômicos distintos, não foi constatado o desenvolvimento de lesões orais. Embora a paciente tenha apresentado uma boa evolução clínica com o uso de fármacos inibidores osteolíticos prescritos pelo médico oncologista, sugere-se que a inserção do cirurgião-dentista na equipe multiprofissional de saúde deve ser encorajada a fim de que este possa diagnosticar precocemente quaisquer sinais clínicos e imaginológicos desta doença na cavidade oral.

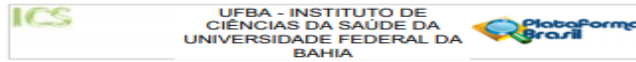
REFERÊNCIAS

1. Bacarin JV, Velho PHA, Slovinski AP, Frandoloso GA, Carvalho M. Histiocitose de Células de Langherhans. Relato de caso. Rev Med 2014(2):67-70.
2. Neville BW, Allen CM, Damm DD, Bouquot JE. Distúrbios hematológicos. In: Neville BW, Allen CM, Damm DD, Bouquot JE. Patologia: Oral & Maxilofacial. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. 592-594.
3. Howarth D. Langerhans Cell Histiocytosis Diagnosis, Natural History, Management, and outcome. Cancer 1999;85(10):2278-90.
4. Cisternino A, Asa'd F, Fusco N, Ferrero S, Rasperini G. Role of multidisciplinary approach in a case of Langerhans cell histiocytosis with initial periodontal manifestations. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8(10):13539-45.
5. Silva RN, Fernandes DT, Fonseca FP, Pontes HAR, Brasileiro PF, Silva ARS et al. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis: A case series. Spec Care Dentist 2018;38(6):1-8.
6. Phulware RH, Guleria P, Iyer VK, Bakhshi S, Seth R, Mridha AR, Mathur SR. Cytological diagnosis of Langerhans Cell histiocytosis: a series of 47 cases. Cytopatholgy 2019;4(30):413-18.

7. LaLitha Ch, ManjuLa M, SriKant K, Goyal S, Tanveer S. Hand Schuller Christian Disease: A Rare Case Report with Oral Manifestation. Jour of Clinic and Diagn Res 2015;9(1): ZD28-ZD30.
8. Menezes NS, Santos HBP, Barros RMO, Lacerda NA, Cavalcanti TRF, Cruz IS. Histiocitose das células de Langerhans no sistema nervoso central: relato de caso incomum. Arch Health Invest 2018;7(4):126-128.
9. Lichtenstein L. Histiocytosis X (Eosinophilic Granuloma of Bone, Letterer-Siwe Disease, and Schiiller-Christian Disease). J Bone Joint Surg 1964;46(1):76-89.
10. Rapp GE, Motta ACF. Doença periodontal associada à histiocitose de células de Langerhans. Relato de um caso clínico. Braz Dent J 2000; 11(1):59-66.
11. Naik M, Mehta A, Mehrotra N, Solanki A. Isolated Langerhans Cell Histiocytosis of Orbit: A Case Report and Review of the Literature. Hindawi Case Rep Ophthalmol Med 2018; 2018:1-6.
12. Grueso GM, Villegas CM, Rodriguez LD, Rodriguez E. Histiocitosis de Células de Langerhans con compromiso vertebral. Bol Med Hosp Infant Mex 2018;(75):309-312.

13. Dantas MVM, Souza PBRN, Gabrielli MAC. Diagnosis and management of eosinophilic granuloma of the jaw: a case report. Rev Gaúch Odontol 2019;(67):1-6.
14. Dutra RA, Boscollo ACP, Junior LMS, Alexandre M, Júnior SDM. Histiocitose de Células de Langerhans: um Diagnóstico Diferencial dos Tumores do Mediastino Anterior em Crianças. Rev Bras de Canc 2014; 60(4): 331-336.
15. Alpízar JLQ, Monge RB. Histiocitosis de células de langerhanshueso parietal. Med leg Costa Rica 2012;29 (1)97-101.
16. Ferreira LM, Emerich OS, Diniz LM, Lage L, Redighieri I. Histiocitose de células de Langerhans: doença de Letterer-Siwe – importância do diagnóstico dermatológico em dois casos. An Bras Dermatol 2009;84(4)405-9
17. Santos L, Nunes J, Nascimento I, Trindade A. Célula de Langerhans: revisão de literatura e seu envolvimento em lesões orais. Rev Uningá 2011; 27(1).

ANEXO A – SUBMISSÃO AO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HISTIOCILOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS - RELATO DE CASO CLÍNICO

Pesquisador: Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38120620.9.0000.5962

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.364.067

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso clínico acerca da histiocitose das células de Langerhans que faz parte de um grupo de doenças que antigamente denominava-se, histiocitose X. Esta síndrome possui sua etiologia desconhecida e se origina de uma proliferação excessiva de células de Langerhans, com formação de histiócitos que podem provocar o desenvolvimento de lesões destrutivas. As variantes clínicas apresentam em comum a presença de lesão lítica que pode ser identificada através dos achados imagiológicos.

Objetivo da Pesquisa:

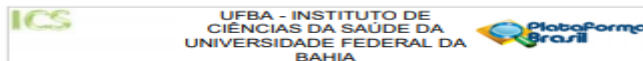
O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico de granuloma eosinofílico, sem repercussões orais, mas com amplas repercussões sistêmicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Na modalidade relato de caso clínico, há risco de vazamento de informações do paciente. Para minimizar este risco, todas as informações serão codificadas pelos pesquisadores e após a publicação do relato de caso clínico, todos os arquivos serão apagados do computador da pesquisadora responsável.
Benefícios: Visto a raridade dessa disfunção e à escassez de estudos publicados na literatura que enfatizem a cavidade oral, espera-se que a publicação deste relato de caso clínico em periódico científico indexado possa contribuir para o melhor entendimento da patogenia da doença, e

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Cardeal CEP: 40.110-902
UF: BA Município: SALVADOR E-mail: cep@ufba.br
Telefone: (71)3283-6501

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 4.364.067

ampliar o conhecimento dos profissionais de saúde, em especial os cirurgiões dentistas acerca desta condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante que visa publicação científica para contribuir com o entendimento de uma síndrome rara e de etiologia desconhecida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Este parecer é favorável à aprovação do projeto.

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	RE-INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1620793.pdf	27/10/2020 09:25:34		Aceito
Outros	Equipedetalhada.pdf	27/10/2020 09:25:08	Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Anulação	TCEfinal.pdf	27/10/2020 09:27:31	Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RELATODECASO.doc	11/09/2020 16:09:57	Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostofinal.pdf	11/09/2020 15:55:31	Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado	Aceito

Situação do Parecer:

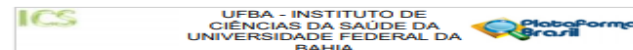
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Cardeal CEP: 40.110-902
UF: BA Município: SALVADOR E-mail: cep@ufba.br
Telefone: (71)3283-6501

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 4.364.067

SALVADOR, 27 de Outubro de 2020

Assinado por:
MARCELLE ALVAREZ ROSSI
(Coordenadora)

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Cardeal CEP: 40.110-902
UF: BA Município: SALVADOR E-mail: cep@ufba.br
Telefone: (71)3283-6501

Página 03 de 03

ANEXO B – DIRETRIZES PARA AUTORES

Diretrizes para Autores

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens laterais direita e esquerda de 3 cm e superior e inferior de 2 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto
 - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
 - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
 - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.
 - 1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada.
Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.
2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)
 - 2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract).
O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões:
 - Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions).
 - Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions).
 - Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.
 - 2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

3. Texto

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado (CAAE) como arquivo complementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram..."

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em sequência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. Caries Res 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. J Clin Periodontol [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. Endodontia: bases para a prática clínica. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu "Tabela" do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras

deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

f. OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL

ANEXO C – ARTIGOS REFERENCIADOS

OS ARTIGOS REFERENCIADOS FORAM ENVIADOS VIA EMAIL.