

BMJ Best Practice

Histiocitose das células de Langerhans

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 08, 2019

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	29
Novidades	39
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	41
Prognóstico	43
Diretrizes	44
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
Recursos online	45
Referências	46
Imagens	55
Aviso legal	57

Resumo

- ◇ Caracterizada pela proliferação clonal de células de Langerhans patogênicas em órgãos individuais ou múltiplos.
- ◇ Etiologia e patogenia exatas desconhecidas; no entanto, considera-se que seja um processo maligno ou decorrente de desregulação imunológica.
- ◇ O quadro clínico é heterogêneo e varia desde lesões ósseas de cura espontânea até doença multissistêmica com risco de vida.
- ◇ A biópsia tecidual de células lesionais que demonstra a presença de CD1a e langerina (CD207) é definitiva para o diagnóstico no quadro clínico correto.
- ◇ A doença multissistêmica é tratada com quimioterapia sistêmica com agentes múltiplos.
- ◇ O tratamento das recidivas da doença e da doença neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC) permanece um desafio.
- ◇ Fatores prognósticos incluem resposta rápida à terapia e comprometimento de órgãos de risco.

Definição

A histiocitose das células de Langerhans (HCL) é uma doença rara caracterizada pela proliferação clonal de células de Langerhans patogênicas e produção excessiva de citocinas. Isso causa inflamação e destruição dos tecidos em diferentes órgãos do corpo.[1] [2] Pode afetar um único sistema de órgãos ou múltiplos órgãos, e geralmente envolve osso, pele, pulmões, fígado, baço, medula óssea, hipófise e olhos. Os locais menos comuns envolvidos são linfonodos, tireoide, orelhas, sistema nervoso central (SNC), sistema gastrointestinal e mucosa oral.[3] [4] Como as células de Langerhans patológicas (células dendríticas encontradas na pele) são o tipo de célula comum às várias manifestações da doença, o termo "HCL" é preferido em relação aos nomes prévios, como "histiocitose X".[1] [2] É o tipo mais comum de histiocitose (ou seja, síndrome caracterizada pela proliferação anormal de histiócitos).[5]

Epidemiologia

A histiocitose das células de Langerhans afeta principalmente as crianças. A incidência anual estimada relatada no Reino Unido é de 4.12 por milhão de crianças com idade entre 0 e 14 anos.[8] Não existem dados epidemiológicos nacionais disponíveis para os EUA.

Na Dinamarca, a prevalência estimada é de 1 por 50,000 crianças, com uma incidência anual de 2 a 5 por milhão de crianças com idade inferior a 15 anos.[9] No entanto, um estudo da Suécia mostra uma incidência anual mais elevada de 8.9 por milhão de crianças, com um aumento observado na doença de sistema único e multissistêmica.[10] Como 30% a 50% dos casos ocorrem em pacientes com mais de 15 anos, a incidência anual real para todas as faixas etárias é mais próxima de 11 a 12 por milhão.[11] Esses números são provavelmente subestimados, pois muitos pacientes com doença na pele localizada ou doença óssea não são diagnosticados ou referidos.

A idade média no diagnóstico nos pacientes <15 anos é de 30 meses, e há uma leve predominância do sexo masculino.[9] Cerca de 70% desses pacientes têm a doença de sistema único, em que o local mais comumente comprometido é o osso.[12] A idade média no diagnóstico em adultos é de 35 anos, sendo 10% >55 anos de idade. A maioria desses pacientes apresenta doença multissistêmica, e os locais mais comumente comprometidos são a pele e os pulmões.[13]

Etiologia

A causa exata da histiocitose das células de Langerhans ainda é desconhecida. No entanto, uma das hipóteses é que ela seja uma doença reativa causada pela desregulação imunológica, causando uma interação anormal entre as células de Langerhans e os linfócitos T. A morfologia benigna das células proliferativas e a presença de infiltrados inflamatórios sugerem que a doença pode ser um distúrbio inflamatório.[14] No entanto, a detecção de histiócitos clonais em todas as formas da doença,[15] em conjunto com o aumento da expressão de p53, c-myc e Bcl-2,[16] a instabilidade cromossômica e a perda de heterozigosidade nos cromossomos 1, 4, 6, 7 e 9[17] [18] além do encurtamento de telômeros em todos os estágios da doença[19] são todos indicadores de uma hipótese neoplásica. A alta prevalência de mutações BRAF recorrentes sugere também que é uma doença neoplásica.[20]

A doença pode ser desencadeada por um vírus, como o herpesvírus humano 6 (HHV-6),[21] [22] embora os estudos não confirmem isso.[23] [24] [25]

Fisiopatologia

Células de Langerhans positivas para CD1a produzem quimiocinas inflamatórias responsáveis pelo seu próprio recrutamento e retenção. A quimiocina CCL20/MIP-3 alfa é responsável pelo recrutamento de células T nas lesões.[26] A ligação de células de Langerhans CD40+ pelo elevado número de células T ligantes a CD40 causa a ativação das duas células, com a produção descontrolada de diversas citocinas.[27] [28] Essas citocinas, incluindo interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-1-alfa, fator de necrose tumoral (TNF) alfa, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e interferona (IFN) gama, são responsáveis pela tempestade de citocinas.[29] O padrão da expressão das citocinas facilita o recrutamento e a maturação de progenitores das células de Langerhans e seu resgate da apoptose, o que explica o acúmulo patológico das células de Langerhans. As citocinas produzidas contribuem para as sequelas patológicas da doença, incluindo a reabsorção óssea e a fibrose.[27] [28]

Os níveis marcadamente elevados de ligantes FLT3 e de fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) no soro de pacientes foram correlacionados à extensão da doença e à resposta ao tratamento em um estudo.[30] Além disso, níveis elevados de osteoprotegerina, um regulador do sistema imunológico e do metabolismo ósseo, foram encontrados no plasma de pacientes com doença ativa e eram mais elevados em pacientes com doença multissistêmica. Esses níveis diminuíram em resposta à terapia.[31]

Classificação

Organização Mundial da Saúde: classificação da histiocitose[6]

Classe I:

- HCL
- Histiocitose de fagócitos mononucleares que não sejam células de Langerhans

Classe II:

- Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e reativa (LHH)
- Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (SHML ou doença de Rosai-Dorfman)
- Xantogranuloma juvenil (XGJ)
- Retículo-histiocitoma

Classe III:

- Transtornos histiocíticos malignos
- Leucemia monocítica aguda (FAB M5)
- Histiocitose maligna
- Linfoma histiocítico verdadeiro

Histiocyte Society: classificação de histiocitose[5]

Distúrbios de comportamentos biológicos variados:

- Relacionados a células dendríticas
- HCL

- O xantogranuloma juvenil e as doenças relacionadas, incluindo doença de Erdheim-Chester e histiocitomas solitários com fenótipo de xantogranuloma juvenil
- Distúrbios de células dendríticas secundários
- Relacionados a monócitos/macrófagos
 - Linfo-histiocitose hemofagocítica (familiar e esporádica)
 - Síndromes hemofagocíticas secundárias (infecção, malignidade ou associadas à autoimunidade ou outras)
 - SHML
 - Histiocitoma solitário de fenótipo de macrófago

Distúrbios malignos

- Relacionados a células dendríticas
 - Sarcoma histiocítico (localizado ou disseminado)
- Relacionados a monócitos/macrófagos
 - Leucemias (leucemias monocíticas M5A e B, leucemia mielomonocítica aguda M4, leucemia mielomonocítica crônica)
 - Tumores monocíticos extramedulares ou sarcoma (equivalente monocítico do sarcoma granulocítico)
 - Sarcoma histiocítico relacionado a macrófagos (localizado ou disseminado)

Histiocyte Society: classificação clínica da HCL[3]

Sistema único:

- Um sistema de órgãos comprometido
- Geralmente ossos, pele, linfonodos, pulmões ou tireoide ou hipófise.

Sistema múltiplo:

- 2 ou mais sistemas de órgãos comprometidos
- Pode ser com ou sem comprometimento de órgãos de risco.

Órgãos de risco:

- Determinados órgãos são considerados de alto risco devido às elevadas taxas de mortalidade associadas nos pacientes que não respondem ao tratamento
- Os órgãos de alto risco incluem fígado, baço, pulmão e medula óssea.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 4 anos apresenta-se com uma história de 2 meses de uma lesão no couro cabeludo que aumenta. Não há história de trauma da cabeça ou do couro cabeludo. Com exceção dessa lesão, o paciente é saudável. O exame físico mostra uma grande lesão no crânio parietal do lado direito do couro cabeludo, que é dura e sensível ao toque. O restante do exame físico está normal.

Outras apresentações

A apresentação depende do(s) sistema(s) de órgãos afetado(s). Os pacientes podem apresentar dor nos ossos e/ou inchaço, vértebra plana (isto é, espondilite com redução do corpo vertebral para um disco fino) ou massa de tecido mole (comprometimento ósseo); erupções cutâneas (comprometimento da pele); sintomas de diabetes insípido ou insuficiência de crescimento ou de maturação sexual, cefaleia ou sinais neurológicos (comprometimento do sistema nervoso central [SNC]); hepatoesplenomegalia, icterícia, ascite (comprometimento do fígado/baço); tosse, dispneia, dor torácica (comprometimento pulmonar); anomalias orbitais (comprometimento dos olhos); citopenias (comprometimento da medula óssea); dor ou secreções da orelha, surdez ou membrana timpânica perfurada (comprometimento da orelha); lesões da mucosa oral (comprometimento oral); linfadenopatia (comprometimento dos linfonodos); alargamento da tireoide (comprometimento endócrino); ou diarreia hemorrágica (comprometimento gastrointestinal). Os sintomas inespecíficos incluem febre, anorexia, perda de peso e irritabilidade.[7]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A histiocitose da células de Langerhans (HCL) abrange uma grande variedade de quadros clínicos. O objetivo da avaliação inicial é definir a extensão da doença: ou seja, determinar se a doença é de sistema único ou multissistêmica e identificar quais os órgãos que estão comprometidos.

Manifestações clínicas: considerações gerais

Uma história deve ser colhida cuidadosamente levando em conta que algumas manifestações (por exemplo, erupção cutânea, poliúria, polidipsia) podem ter começado meses ou mesmo anos antes do quadro inicial. Em adolescentes e adultos, demonstrou-se que o tabagismo é um fator de risco claro para o desenvolvimento de comprometimento pulmonar.[32] Uma história de trauma da pele ou do osso deve ser observada para ajudar a descartar outras causas dos sintomas manifestos.[7] A HCL é mais frequente em crianças. A idade média no diagnóstico nos pacientes com <15 anos é de 30 meses.[9] Para adultos, a idade média no diagnóstico é de 35 anos, sendo 10% >55 anos de idade.[13]

A doença de sistema único compromete somente um sistema de órgãos, mais comumente ossos, pele, linfonodos, tireoide ou hipófise e, mais raramente, os pulmões.[3] Cerca de 70% dos pacientes com <15 anos têm doença de sistema único, mais comumente com comprometimento ósseo.[12] A doença multissistêmica ocorre em 2 ou mais órgãos, incluindo fígado, baço, medula óssea, sistema gastrointestinal, olhos, orelhas, mucosa oral ou sistema nervoso central (SNC).[3] A maioria dos adultos tem doença multissistêmica, comumente com envolvimento da pele e dos pulmões.[13] No entanto, a

doença multissistêmica com comprometimento da medula óssea é muito comum em crianças com <2 anos.[35] Além disso, determinados órgãos são considerados de alto risco devido às elevadas taxas de mortalidade associadas nos pacientes que não respondem ao tratamento. Os órgãos de alto risco incluem fígado, baço, pulmão e medula óssea.[3]

No exame físico, os percentis de altura e peso devem ser medidos e registrados. Uma completa avaliação otorrinolaringológica e dentária/bucal deve ser realizada, assim como um exame físico de outras junções mucocutâneas, incluindo as regiões anal e vaginal. Todo o corpo deve ser examinado quanto à presença de erupções cutâneas, lesões ósseas e massas de tecido mole. Um exame neurológico completo também deve ser realizado.

A febre é um sintoma inespecífico, mas comum em crianças com doença multissistêmica.[7] Outros sintomas inespecíficos incluem anorexia, irritabilidade e perda de peso.[7] Os sinais e sintomas específicos na apresentação dependerão do(s) sistema(s) de órgãos afetado(s).

Manifestações clínicas: comprometimento ósseo

O tipo mais comum de doença de sistema único em crianças, mas pode também estar presente na doença multissistêmica. As lesões ósseas estão presentes em 80% dos pacientes, mais comumente no couro cabeludo. Dor e/ou inchaço na(s) área(s) afetada(s) são comuns. O local mais comum de inchaço é sobre os ossos do crânio e, geralmente, é indolor. As lesões podem ser unifocais (em um único osso) ou multifocais (>1 osso).[12] Além disso, cerca de 50% das lesões ósseas são assintomáticas e reveladas somente em uma radiografia de rotina.[36] A HCL é a causa mais comum de vértebra plana (ou seja, espondilite com redução do corpo vertebral para um disco fino) em crianças. Isso causa compressão e colapso do corpo vertebral. Complicações neurológicas podem surgir a partir da extensão das células de Langerhans para o espaço extradural. Fraturas patológicas são raras.

Ossos com risco para o SNC são aqueles nos quais, se houver lesões, os pacientes terão um risco 3 vezes maior de evoluir para uma doença do SNC (a manifestação mais comum é o diabetes insípido). Estes são os ossos faciais ou da fossa craniana anterior/média (ou seja, temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e ossos orbitais).[37]

Manifestações clínicas: comprometimento da pele

Um tipo comum de doença de sistema único, mas pode também estar presente na doença multissistêmica, especialmente em neonatos.[38] A pele é o segundo órgão mais comumente comprometido, e as lesões cutâneas estão presentes em até 50% dos pacientes, geralmente no couro cabeludo.[39] A lesão mais comum nos primeiros meses de vida é uma erupção cutânea papuloescamosa que afeta o couro cabeludo, as dobras da pele e a linha média do tronco. Isso é facilmente confundido com dermatite seborreica (ou crosta láctea em crianças) ou, possivelmente, com uma infecção por Candida. Também pode ocorrer uma erupção cutânea papulonodular violácea única ou múltipla e, às vezes, vesicular, mas ela é rara e pode desaparecer espontaneamente. É conhecida como doença de Hashimoto-Pritzker. O comprometimento perianal ou genital é mais comum em adultos, e pode ser muito incapacitante e resistente ao tratamento.

Manifestações clínicas: comprometimento do pulmão

Um tipo incomum de doença de sistema único, mas frequentemente presente na doença multissistêmica, especialmente em lactentes. Ocorre em 15% das crianças. No entanto, é mais comum em adultos, principalmente em fumantes compulsivos.[40] Os pacientes comumente se apresentam com tosse ou

dispneia. A dor torácica pode indicar um pneumotórax espontâneo. Os pulmões são considerados um órgão de alto risco.[3]

Manifestações clínicas: comprometimento do sistema nervoso central (SNC)

Um tipo comum de doença de sistema único, mas o comprometimento do SNC pode também estar presente na doença multissistêmica. O diabetes insípido é a manifestação mais comum decorrente do comprometimento da hipófise posterior. É mais comum em pacientes com doença multissistêmica e naqueles com lesões ósseas craniofaciais, especialmente da órbita e da base do crânio.[41] [42] O risco é elevado em pacientes em que a doença esteja ativa por um longo período ou quando a doença é reativada. Esses pacientes geralmente apresentam poliúria e polidipsia. Insuficiência de crescimento ou de maturação sexual também pode ser relatada por causa do comprometimento da adeno-hipófise. Os pacientes podem também apresentar cefaleia.[42]

Os pacientes com lesões nos ossos mastoide, temporal e orbital e diabetes insípido têm risco elevado de evoluir para uma síndrome neurodegenerativa do SNC. Isso ocorre em até 4% dos pacientes e se manifesta como ataxia, dismetria e disartria.[43] O paciente também pode se apresentar com convulsões, deficits neurológicos focais ou sintomas cerebelares progressivos, como nistagmo, disartria e hipotonia.[42]

Manifestações clínicas: comprometimento dos linfonodos

É geralmente parte da doença multissistêmica, mas também pode ocorrer isoladamente ou por vezes associada a uma lesão óssea única.[44] Pode afetar um único linfonodo ou múltiplos. A linfadenopatia é observada no exame físico. A síndrome da veia cava superior pode resultar do alargamento do timo ou de linfonodos mediastinais.[44]

Manifestações clínicas: comprometimento do fígado/baço

É mais comum na doença multissistêmica. A doença hepática crônica nesses pacientes é tipicamente uma colangite esclerosante, que pode evoluir para cirrose biliar e, por vezes, para insuficiência hepática.[45] A hepatoesplenomegalia é observada no exame físico, e os pacientes podem ter icterícia ou ascite.[45] O fígado e o baço são considerados órgãos de alto risco.[3]

Manifestações clínicas: comprometimento da medula óssea

É mais comum na doença multissistêmica. A maioria dos pacientes são crianças jovens que apresentam citopenias (ou seja, neutropenia, anemia ou trombocitopenia) e doença difusa na pele, no fígado, no baço e nos linfonodos.[46] A medula óssea é considerada um órgão de alto risco.[3] O comprometimento é um componente importante das formas mais graves da doença e está presente em 70% dos pacientes que morrem de HCL.[47]

Manifestações clínicas: outros sistemas de órgãos

Comprometimento ocular

- Mais comum na doença multissistêmica.
- Observado em 14% das crianças e, geralmente, se apresenta com distúrbios visuais, como diplopia.[48] O comprometimento ocular intrínseco é excepcional.
- Os pacientes também podem se apresentar com proptose, edema periorbital e eritema, diplopia ou oftalmoplegia.

- A doença orbital deve ser diferenciada da infecção aguda, pseudotumor inflamatório, rabdomyosarcoma e neuroblastoma metastático.

Comprometimento da orelha

- Mais comum na doença multissistêmica.
- A presença de otite externa pode ser decorrente da extensão da erupção cutânea para o meato acústico externo e da infecção secundária por *Pseudomonas aeruginosa*. Dor de orelha é um sintoma típico.
- O comprometimento da orelha média pode ser secundário a lesões nos ossos petroso temporal ou mastoide, causando otorreia intermitente. Também pode ocorrer uma perfuração da membrana timpânica.
- O comprometimento da orelha interna pode se apresentar com surdez ou com distúrbios comportamentais em crianças mais novas.[\[49\]](#)

Comprometimento oral

- Mais comum na doença multissistêmica.
- As lesões orais são incomuns, mas podem preceder o aparecimento da doença em outras partes do corpo. Podem ser observadas hipertrofia gengival e úlceras no palato, na língua ou nos lábios.

Outra

- O comprometimento gastrointestinal é mais comum na doença multissistêmica, e a diarreia hemorrágica é o sintoma manifesto mais comum.[\[50\]](#)
- Os pacientes podem se apresentar com aumento maciço da tireoide; no entanto, isso é raro.[\[51\]](#)

Investigações iniciais de rotina

Um hemograma completo deve ser solicitado inicialmente para todos os pacientes a fim de verificar a presença de citopenias, o que pode indicar o comprometimento da medula óssea. Testes da função hepática, albumina sérica e estudos da coagulação devem ser solicitados em pacientes com hepatoesplenomegalia, icterícia ou ascite a fim de confirmar o comprometimento hepático. Os eletrólitos séricos e a função renal são úteis para excluir o comprometimento renal. Os testes da função hipofisária e de osmolalidade da urina matinal (depois de um jejum de líquidos noturno) devem ser solicitados em todos os pacientes com suspeita de diabetes insípido. A audiometria é indicada em pacientes com suspeita de comprometimento da orelha.

Exames por imagem

Avaliações iniciais

- A radiografia óssea (série do crânio) e a radiografia de esqueleto são os exames de imagem recomendados a serem solicitados inicialmente em todos os pacientes que se apresentem com lesões ósseas. A aparência clássica na radiografia é uma lesão lítica em relevo, mais comumente no crânio, com margens bem delimitadas e pouca ou nenhuma reação periosteal.[\[52\]](#) Comumente, há uma massa associada que pode se estender intracranialmente e causar compressão do cérebro. Por outro lado, as lesões que envolvem a órbita, o mastoide ou outras áreas da base do crânio são muitas vezes extensivas e irregulares, com um componente de tecido mole que deve ser diferenciado de um tumor maligno.[\[52\]](#) As lesões nos ossos longos podem se apresentar com

características agressivas e bordas mal definidas, com ou sem uma grande massa de tecido mole, que também deve ser diferenciada de malignidade.

- Uma radiografia torácica e uma ultrassonografia abdominal são os exames radiográficos iniciais que devem ser solicitados para descartar a doença multissistêmica (especialmente comprometimento do fígado, baço e pulmões). Se esses exames de rastreamento forem negativos, nenhum outro exame de imagem precisará ser feito. No entanto, achados específicos requerem acompanhamento adicional. Na radiografia torácica, cistos podem ser visíveis dentro dos infiltrados, que são predominantes nos campos pulmonares médio e superior e preservam os ângulos costofrênicos. O pneumotórax, ou uma lesão lítica em uma costela, também podem ser visíveis. Pode-se observar hepatomegalia ou esplenomegalia na ultrassonografia.

Avaliações subsequentes

- Uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) dos pulmões é indicada para pacientes com sintomas pulmonares ou com radiografia torácica anormal. Testes da função pulmonar também poderão ser úteis se o paciente tiver idade suficiente para cooperar.
- A tomografia computadorizada (TC) de crânio é uma investigação útil para delinear lesões incertas na radiografia de crânio, particularmente se há suspeita de comprometimento orbital, da orelha ou do mastoide. As imagens com contraste demarcarão o comprometimento dos tecidos moles e a reação periosteal.
- A TC do abdome é indicada em pacientes com sintomas hepáticos para avaliar o comprometimento do fígado e/ou baço.
- Uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica com contraste de gadolínio é indicada para pacientes com diabetes insípido ou suspeita de comprometimento neurológico.
- A cintilografia óssea com tecnécio-99 é menos sensível que uma radiografia para detectar lesões ósseas; no entanto, é útil para avaliar a doença óssea multifocal. É possível que a cintilografia óssea seja positiva em lesões precoces e em evolução, enquanto que a radiografia continua demonstrando anormalidades até à sua cura.[53]

Novas avaliações

- A tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) é uma nova técnica sensível que pode ser utilizada para a identificação de lesões ativas e para o monitoramento da resposta à terapia; à medida que a lesão óssea cura, a intensidade de captação nas imagens da tomografia por emissão de pósitrons (PET) diminui.[54] Em pacientes com alto risco de evoluir para doença neurodegenerativa do SNC, uma PET pode demonstrar anormalidades cerebrais antes da RNM.[55]

[Fig-1]

Biópsia tecidual

Um diagnóstico definitivo é feito pela biópsia tecidual de uma lesão óssea lítica, uma lesão cutânea ou de linfonodos. Células lesionais devem demonstrar positividade para CD1a, langerina (CD207) ou grânulos de Birbeck.[56] Os pacientes com citopenias hematológicas devem ser acompanhados com um aspirado de medula óssea e biópsia. A presença de agrupamentos de células grandes positivas para CD1a na medula é diagnóstica de HCL.

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- Em adolescentes e adultos, demonstrou-se que o tabagismo é um fator de risco claro para o desenvolvimento de comprometimento pulmonar. A maioria das crianças com doença sistêmica que desenvolveu doença pulmonar na adolescência ou na idade adulta iniciou o tabagismo antes desse evento.[32]
- A maneira como a fumaça do cigarro desencadeia esse processo é desconhecida. Uma hipótese é de que as células epiteliais bronquiolares sejam o alvo da resposta imune nesses pacientes. Portanto, o desenvolvimento de lesões displásicas bronquiolares pode estar envolvido no acúmulo e na ativação das células de Langerhans nos bronquíolos.[33]

Fracos

história familiar de doença tireoidiana

- As doenças de sistema único e multissistêmica foram ambas associadas a uma história familiar de doença tireoidiana.[34]

infecções perinatais

- O aumento de infecções e o uso de antibióticos durante os primeiros 6 meses de vida têm sido associados à doença multissistêmica.[34]
- Sugeriu-se que as manifestações da doença podem ser secundárias a uma infecção viral de linfócitos pelo herpesvírus humano 6 (HHV-6).[21] [22] No entanto, isso não foi comprovado.[23] [24] [25]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade <15 anos (comum)

- A doença é mais frequente em crianças. A idade média no diagnóstico nos pacientes com <15 anos é de 30 meses.[9]

dor óssea e/ou inchaço (comum)

- Indicativos de comprometimento ósseo.
- As lesões ósseas estão presentes em 80% dos pacientes, e são mais comumente observadas no couro cabeludo.[12]
- Podem indicar uma fratura patológica; no entanto, isso é raro.
- O local mais comum de edema é sobre os ossos do crânio e, geralmente, isso é indolor.

erupção cutânea (comum)

- Indicativa de comprometimento da pele. O local mais comum é o couro cabeludo.
- A lesão mais comum nos primeiros meses de vida é uma erupção cutânea papuloescamosa que afeta o couro cabeludo, as dobras da pele e a linha média do tronco.
- Também pode ocorrer uma erupção cutânea papulonodular violácea única ou múltipla e, às vezes, vesicular, mas ela é rara e pode desaparecer espontaneamente.
- O comprometimento perianal ou genital é mais comum em adultos, e pode ser muito incapacitante e resistente ao tratamento.

poliúria e polidipsia (comum)

- O diabetes insípido é a manifestação do sistema nervoso central (SNC) mais comum; é mais comum em pacientes com doença multissistêmica e naqueles com lesões ósseas craniofaciais.[41]
- O risco é elevado em pacientes em que a doença esteja ativa por um longo período de tempo, ou quando a doença é reativada.

insuficiência de crescimento ou de maturação sexual (comum)

- Indicativas de comprometimento do SNC (adeno-hipófise).

vértebra plana (comum)

- Espondilite com redução do corpo vertebral para um disco fino. Causa compressão e colapso do corpo vertebral.
- Complicações neurológicas podem surgir a partir da extensão das células de Langerhans para o espaço extradural.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Indicativa de comprometimento do fígado e baço.

Outros fatores de diagnóstico**tosse, dispneia (comum)**

- Indicativas de comprometimento pulmonar.

dor torácica (comum)

- Pode indicar pneumotórax espontâneo, que pode ser o primeiro sinal de comprometimento pulmonar.

anormalidades orbitais (comum)

- Indicativas de comprometimento ocular.
- Incluem proptose, edema periorbital e eritema, diplopia ou oftalmoplegia.

icterícia (comum)

- Indicativa de comprometimento hepático.

ascite (comum)

- Indicativa de comprometimento hepático.

citopenias (incomum)

- Indicativas de comprometimento de medula óssea.

febre (incomum)

- Um sintoma inespecífico, mas comum em crianças com doença multissistêmica.[7]

anorexia (incomum)

- Sintoma inespecífico.[7]

perda de peso (incomum)

- Sintoma inespecífico.[7]

irritabilidade (incomum)

- Sintoma inespecífico.[7]

dor de ouvido (incomum)

- A presença de otite externa pode ser decorrente da extensão da erupção cutânea para o meato acústico externo e da infecção secundária por *Pseudomonas aeruginosa*.

otorreia (incomum)

- O comprometimento da orelha média pode ocorrer secundário a lesões nos ossos petroso temporal ou mastoide, causando otorreia intermitente.

perda auditiva (incomum)

- O comprometimento da orelha interna pode se apresentar com surdez.[49]

membrana timpânica perfurada (incomum)

- Pode ocorrer com comprometimento da orelha média.

cefaleia (incomum)

- Pode indicar comprometimento do sistema nervoso central.

sinais neurológicos (incomum)

- Indicativo de comprometimento do sistema nervoso central.
- O paciente pode se apresentar com convulsões, deficits neurológicos focais ou sintomas cerebelares progressivos, como nistagmo, disartria e hipotonia.[42]
- Uma síndrome neurodegenerativa pode ocorrer em até 4% dos pacientes e, geralmente, se manifesta como ataxia, dismetria, disartria e mudanças comportamentais.[43]

diarreia hemorrágica (incomum)

- Indicativa de comprometimento gastrointestinal.[50]

lesões da mucosa oral (incomum)

- Indicativas de comprometimento oral.
- Incluem hipertrofia gengival e úlceras no palato, na língua ou nos lábios.
- Podem preceder o aparecimento da doença em outras partes do corpo.

linfadenopatia (incomum)

- Geralmente parte da doença multissistêmica, mas também pode ocorrer isoladamente, ou por vezes associada a uma lesão óssea única.[44]
- A síndrome da veia cava superior pode resultar do alargamento do timo ou de linfonodos mediastinais.[44]

aumento da tireoide (incomum)

- Os pacientes podem se apresentar com aumento maciço da tireoide; no entanto, isso é raro.[51] Sinais de hipotireoidismo podem estar presentes.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Contagens sanguíneas anormais podem indicar comprometimento da medula óssea no contexto de doença multissistêmica. O resultado positivo deve ser acompanhado por um aspirado de medula óssea e biópsia. 	normal ou pode demonstrar neutropenia, anemia ou trombocitopenia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Testes da função hepática elevados podem sugerir comprometimento hepático no contexto de doença multissistêmica. 	normal ou elevado
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> Nível reduzido pode sugerir comprometimento hepático no contexto de doença multissistêmica. 	normal ou diminuído
exames de coagulação <ul style="list-style-type: none"> Os resultados elevados podem ser um sinal de doença hepática avançada. 	razão normalizada internacional (INR)/ tempo de tromboplastina parcial (TTP) normais ou elevados
função renal <ul style="list-style-type: none"> A creatinina elevada pode ser decorrente de glomerulonefrite concomitante ou, mais raramente, comprometimento renal. 	normal ou pode demonstrar insuficiência renal
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> Níveis alterados podem ser causados por desidratação ou glomerulonefrite concomitante. 	normal ou alterado
radiografia de ossos (série do crânio) <ul style="list-style-type: none"> Determina se há comprometimento ósseo. [Fig-1] Comumente, há uma massa associada que pode se estender intracranialmente e causar compressão do cérebro. Por outro lado, as lesões que envolvem a órbita, o mastoide ou outras áreas da base do crânio são muitas vezes extensivas e irregulares, com um componente de tecido mole que deve ser diferenciado de um tumor maligno. [52] 	lesões líticas em relevo sem reação periosteal ou esclerose
radiografia do esqueleto <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a estabelecer se há comprometimento ósseo e se é unifocal (osso único) ou multifocal (>1 osso). As lesões nos ossos longos podem se apresentar com características agressivas e bordas mal definidas, com ou sem uma grande massa de tecido mole, que também deve ser diferenciada de malignidade. 	lesões líticas em relevo

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a excluir a doença multissistêmica e a diagnosticar o comprometimento pulmonar. Cistos podem ser visíveis dentro dos infiltrados, que predominam nos campos pulmonares médio e superior, e preservam os ângulos costofrênicos. Em lactentes, o comprometimento pulmonar geralmente não evolui para além do padrão nodular. Em pacientes mais velhos, especialmente fumantes, é observado tipicamente infiltrado intersticial dos pulmões com cistos e formação bolhosa. O pneumotórax, ou uma lesão lítica em uma costela, também podem ser visíveis. Pacientes com uma radiografia anormal também devem ser submetidos a testes da função pulmonar e a uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax. 	infiltração retículo-micronodular
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a excluir a doença multissistêmica e diagnosticar o comprometimento hepático e/ou do baço. 	hepatomegalia e/ou esplenomegalia
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> Para diagnóstico definitivo. As áreas usuais de biópsia são lesões da pele ou do osso, ou linfonodos.[56] Às vezes, a biópsia de uma única lesão óssea por si só pode ser curativa. Outras células inflamatórias, como linfócitos e eosinófilos, estão geralmente presentes nas lesões. 	presença de infiltrado histiocítico positivo para CD1a e langerina (CD207); a microscopia eletrônica mostra grânulos de Birbeck

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
osmolalidade urinária <ul style="list-style-type: none"> Mais seguro se feita após jejum de líquidos durante a noite. Pode indicar diabetes insípido. Pacientes com baixa osmolalidade urinária devem realizar uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica para descartar o comprometimento da hipófise. 	baixa
avaliação hormonal hipofisária completa <ul style="list-style-type: none"> A deficiência da adeno-hipófise é uma complicação frequente do diabetes insípido. A deficiência de hormônio do crescimento é mais comum, seguida por deficiência do hormônio estimulante da tireoide (TSH), deficiência gonadotrófica (hormônio folículo-estimulante [FSH]/hormônio luteinizante [LH]) e deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com pan-hipopituitarismo como o estágio final.[57] [58] 	normal ou deficiência hormonal

Exame	Resultado
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Indicada em pacientes com sintomas pulmonares ou com radiografia torácica anormal. Podem demonstrar padrões restritivos ou obstrutivos, ou ambos. Uma ferramenta valiosa para o monitoramento de doença pulmonar, e um bom complemento para exames de imagem se o paciente puder cooperar. 	capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO) normal ou reduzida e diminuição da capacidade pulmonar total
audiometria <ul style="list-style-type: none"> Recomendada para pacientes com comprometimento da orelha e para testar a perda auditiva. 	normal ou deficiência auditiva
aspirado e biópsia de medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Indicados em pacientes com pancitopenia para descartar outra doença subjacente, como a leucemia. Determina se há comprometimento da medula óssea. Às vezes, o resultado pode ser difícil de interpretar. A síndrome hemofagocítica secundária decorrente da ativação dos macrófagos é uma possível explicação para as citopenias. 	presença de aglomerados de células grandes positivas para CD1a na medula (rara); ativação de macrófagos e hemofagocitose são comuns em crianças; fibrose da medula óssea
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> Indicada em pacientes com sintomas pulmonares ou com radiografia torácica anormal. Pode ajudar a descartar doença multissistêmica, especialmente no caso de doença óssea multifocal ou da pele. Melhor modalidade para mostrar cistos e infiltrados micronodulares na doença pulmonar. 	pode demonstrar lesões múltiplas ou isoladas nos pulmões
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Indicada em pacientes com sintomas hepáticos ou com testes da função hepática anormais. Pode ajudar a descartar doença multissistêmica, especialmente no caso de doença óssea multifocal ou da pele. 	pode demonstrar lesões isoladas ou múltiplas no fígado e/ou baço, e raramente no pâncreas
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> Útil para delinear lesões incertas na radiografia do crânio, particularmente se há suspeita de comprometimento orbital, da orelha ou do mastoide. As imagens com contraste demarcarão o comprometimento dos tecidos moles e a reação periosteal. 	pode demonstrar lesão lítica do crânio com massa de tecido mole que se estende de uma forma intracraniana, comprometendo o espaço epidural e a dura-máter adjacente
RNM cranioencefálica (com contraste) <ul style="list-style-type: none"> Indicada em pacientes com diabetes insípido ou suspeita de comprometimento neurológico. Pode ser útil no diagnóstico de neurodegeneração radiográfica precoce. Os pacientes assintomáticos com essas lesões devem ser monitorados rigorosamente quanto à neurodegeneração clínica. 	pode apresentar realce da ponte, dos gânglios da base e da substância branca do cerebelo; realce meníngeo ou lesões de massa também podem ser detectados
cintilografia óssea com radionuclídeos (tecnécio-99) <ul style="list-style-type: none"> Parece ser menos sensível que a radiografia simples, uma vez que pode ser positiva apenas em lesões precoces e em evolução.[53] No entanto, pode ser complementar à radiografia simples e ajudar a descartar a doença óssea multifocal. 	pode revelar captação elevada localizada

Novos exames

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) <ul style="list-style-type: none"> Um estudo recente demonstrou que a FDG-PET de corpo inteiro pode detectar a atividade da doença e a resposta precoce ao tratamento com maior precisão que outras modalidades de exames de imagem em pacientes com histiocitose das células de Langerhans (HCL) nos ossos e tecidos moles. Também pode ser útil na identificação do comprometimento de linfonodos e do baço.[54] Em pacientes com alto risco de evoluir para doença neurodegenerativa do SNC, uma PET pode demonstrar anormalidades cerebrais antes da RNM.[55] No entanto, estudos grandes ainda são necessários, e possíveis desvantagens incluem disponibilidade limitada e carga de radiação considerável. 	captação elevada de 18-fluordesoxiglucose (18-FDG) em órgãos, ossos e tecidos moles comprometidos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Dermatite seborreica	<ul style="list-style-type: none"> Sem sinais e sintomas de diferenciação da histiocitose das células de Langerhans (HCL) com comprometimento de pele, especialmente em neonatos. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e langerina (CD207).
Xantogranuloma juvenil (XGJ)	<ul style="list-style-type: none"> Pode mimetizar a HCL muito de perto em uma série de locais de tecido (especialmente a pele) e, às vezes, pode ser multissistêmica. O XGJ dérmico pode ser observado em crianças após a HCL.[59] 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e S100; positiva para fator XIIIa, fascina, CD68, CD163 e CD14.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Rosai-Dorfman (DRD)	<ul style="list-style-type: none"> Também chamada de histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça. A maioria dos pacientes se apresenta com linfadenopatia cervical bilateral, indolor, com febre, sudorese noturna e perda de peso. A doença extranodal ocorre em 40% dos pacientes, sendo mais comumente comprometidos a pele, pulmão, fígado, sistema nervoso central (SNC) e ossos.[60] A DRD óssea pode mimetizar as lesões da HCL involutiva e em cura. Foi relatada a coexistência de HCL e DRD.[61] 	<ul style="list-style-type: none"> Contagem de leucócitos: leucocitose. Eletroforese de proteínas séricas: hipergamaglobulinemia. Biópsia tecidual: positiva para S100, fascina, CD68 e CD163; é comum a emperipolesse intracitoplasmática de linfócitos, neutrófilos e plasmócitos.
Osteomielite	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de distinção clínica de HCL com comprometimento ósseo. A osteomielite crônica multifocal pode ser confundida com doença óssea multifocal e pode ter pouco ou nenhum sintoma constitucional. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e langerina (CD207). Culturas da amostra de biópsia: positivas para bactérias ou micobactérias atípicas.
Sarcoma de Ewing	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de distinção clínica de HCL com comprometimento ósseo. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e langerina (CD207). Radiografia: características radiológicas agressivas, como reação significativa do periósteo, bordas pouco definidas e aparência em casca de cebola, são típicas. Com lesões em cicatrização da HCL, há recalcificação e desenvolvimento de borda esclerótica bem definida.
Osteossarcoma	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de distinção clínica de HCL com comprometimento ósseo. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e langerina (CD207). Radiografia: com lesões em cicatrização da HCL, há recalcificação e desenvolvimento de borda esclerótica bem definida.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tuberculose (TB)	<ul style="list-style-type: none"> A tuberculose disseminada pode mimetizar a doença multissistêmica. Perda de peso e febre progressivas estão geralmente presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Baciloscopia do escarro: positiva para bacilos álcool-ácido resistentes. Cultura de escarro: positiva. Teste cutâneo tuberculínico: milímetros de induração. Radiografia torácica: normal; anormal típica para tuberculose (TB); anormal atípica para TB. Biópsia tecidual: granulomas caseosos tipicamente observados.
Leucemia linfóide aguda	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser confundida com doença multissistêmica na presença de hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, febre, palidez e erupção cutânea petequial. 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirado e biópsia de medula óssea: hiperplasia da medula óssea e infiltração por linfoblastos. Esfregaço de sangue periférico: linfoblastos leucêmicos com ou sem hiperleucocitose. Eletrólitos séricos: hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia.
Leucemia mielógena aguda	<ul style="list-style-type: none"> A leucemia monoblástica aguda neonatal pode se apresentar com erupções cutâneas que mimetizam a HCL com comprometimento da pele. 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirado e biópsia de medula óssea: hiperplasia da medula óssea e infiltração por mieloblastos. Esfregaço de sangue periférico: mieloblastos, hiperleucocitose ou pancitopenia.
Linfoma não Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil diferenciar da HCL na presença de linfadenopatia e sintomas sistêmicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia tecidual: negativa para CD1a e langerina (CD207) e positiva para marcadores de células T ou B.
Adenoma hipofisário	<ul style="list-style-type: none"> Também pode causar diabetes insípido central. Sem história de erupção cutânea, dor óssea ou otite recorrente. 	<ul style="list-style-type: none"> Tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise com contraste: massa selar.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Craniofaringioma	<ul style="list-style-type: none"> Também pode causar diabetes insípido central. Sem história de erupção cutânea, dor óssea ou otite recorrente. Macrocefalia e hidrocefalia. 	<ul style="list-style-type: none"> RNM cranioencefálica com contraste: variável; sinal em T1 (hiperintensidade em T1 secundária ao alto teor de proteína no componente cístico); componentes sólidos e císticos mistos com realce do componente sólido e da parede do cisto; T2 e recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR) mostram sinal heterogêneo nos componentes sólidos e hiperintensidade do cisto; a calcificação tem baixo sinal em T2. Biópsia e histologia: tumor epitelial escamoso/adamantinomatoso; calcificação.

Critérios de diagnóstico

Histiocyte Society[3]

O padrão atual para o diagnóstico é uma lesão que é morfolologicamente apropriada para a histiocitose das células de Langerhans (HCL), na qual as células lesionais demonstram positividade para CD1a e langerina (CD207) ou grânulos de Birbeck (na microscopia eletrônica), no contexto clínico correto.

Grupo de estudo de HCL: estratificação de risco[4]

HCL multissistêmica

- Baixo risco: excelente prognóstico e nenhum comprometimento de órgão de risco (ou seja, fígado, baço, medula óssea, pulmão)
- Alto risco: prognóstico desfavorável e que envolve pelo menos um órgão de risco.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da histiocitose das células de Langerhans (HCL) ainda é considerado um campo em evolução, já que a terapia definitiva só pode ser contemplada assim que as questões relativas à etiologia e fisiopatologia da doença tiverem sido resolvidas. Atualmente, a escolha da terapia depende se o paciente tem uma doença de sistema único ou multissistêmica. A doença de sistema único raramente é progressiva, requer tratamento mínimo e tem uma grande chance de remissão espontânea.[62] Os agentes quimioterápicos são a base do tratamento.

Doença de sistema único: comprometimento ósseo

O tratamento depende se a doença é unifocal (um único osso) ou multifocal (>1 osso), ou se existem lesões presentes nos ossos com risco para o sistema nervoso central (SNC).

Ossos com risco para o SNC

- Ossos nos quais, se lesões estiverem presentes, o paciente terá um risco maior de evoluir para uma doença do SNC, sendo o diabetes insípido a manifestação mais comum. Estes são os ossos faciais ou da fossa craniana anterior/média (ou seja, temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e ossos orbitais).[37]
- A quimioterapia com agentes múltiplos é administrada para evitar ou reduzir o risco de evolução para doença do SNC e disfunção da adeno-hipófise.[63] Vimblastina associada à prednisolona é o esquema recomendado.[64]

Ossos sem risco para o SNC

- Unifocal: curetagem simples ou biópsia geralmente resultarão em cura.[65] Deve ser evitada a extensa ressecção, pois isso resulta na necessidade de enxertos e pode causar defeitos permanentes. A destruição óssea periorbital simples, sem um componente de tecido mole geralmente regride após excocleação (curetagem da cavidade).[65] Nos casos em que as lesões são extensivas, a cirurgia deve ser evitada e a terapia sistêmica considerada. A instilação intralesional de metilprednisolona demonstrou ser eficaz como um adjuvante ou uma alternativa à cirurgia.[66]
- Multifocal: recomenda-se vimblastina associada à prednisolona por 6 meses.[64]
- A reativação da doença após a terapia e a progressão para o diabetes insípido são mais comuns na doença multifocal comparada com a doença unifocal.[67] A quimioterapia com agentes múltiplos na doença multifocal resultou em uma taxa de reativação de 18% em relação à taxa histórica de 50% a 80% com cirurgia isolada ou tratamento com um único medicamento.[67] Os dados dos ensaios clínicos da Histiocyte Society e os estudos DAL demonstraram uma taxa de reativação de 46% a 5 anos, a maioria dos quais ocorreu no osso, pele ou outros locais sem risco.[68]
- Outras terapias que têm sido utilizadas para a doença multifocal incluem indometacina,[69] bifosfonatos,[70] e uma combinação de mercaptopurina associada ao metotrexato.[71] No entanto, demonstrou-se que esses tratamentos apresentam benefícios apenas em um pequeno número de pacientes e não são rotineiramente recomendados.

Vértebra plana (ou seja, espondilite com redução do corpo vertebral para um disco fino)

- Sem massa de tecido mole: a observação é geralmente suficiente, pois o risco da biópsia nestes pacientes supera os benefícios.[72] O acompanhamento cuidadoso é recomendado para excluir sarcoma de Ewing.
- Com extensão de tecido mole ou outras lesões ósseas com risco de fratura espontânea: a quimioterapia com agentes múltiplos com vimblastina associada à prednisolona por 6 meses é recomendada, mesmo que as lesões representem o único local da doença.[67] Imobilização funcional ou fusão espinhal podem ser indicadas na presença de sintomas neurológicos ou instabilidade das vértebras cervicais.[73]

A radioterapia de baixa dose (6 a 8 Gy) é restrita a situações de emergência, como compressão do nervo óptico ou da medula espinhal.[74]

Doença de sistema único: comprometimento da pele

A observação geralmente é apropriada na maioria dos casos. No entanto, a reativação ou evolução para doença multissistêmica pode ocorrer em até 50% dos pacientes; por isso, é recomendado o monitoramento em longo prazo.[38] O tratamento em excesso deve ser evitado nesse grupo de pacientes.

Pacientes com uma erupção cutânea eritematosa, ulcerativa ou necrótica pruriginosa, incapacitante ou desfigurante devem receber tratamento. Os corticosteroides tópicos são considerados uma terapia de primeira linha, especialmente para lesões ulcerativas e incapacitantes; no entanto, a falta de resposta completa e a recorrência após o tratamento são bastante comuns.[38] Em pacientes resistentes a corticosteroides tópicos, recomenda-se o metotrexato oral (administrado por 6 meses) ou a talidomida, especialmente em adultos com lesões ulcerativas e anogenitais.[75] [76] Mostarda nitrogenada tópica ou psoraleno + raios ultravioleta A (PUVA) são considerados eficazes na doença grave resistente a terapias orais, particularmente nas lesões múltiplas; no entanto, ambos só devem ser administradas por curtos períodos por causa do risco de malignidades secundárias.[77] [78] O tacrolimo tópico também mostrou respostas rápidas em pacientes com doença resistente; no entanto, só deve ser usado em crianças com >2 anos e adultos.[79]

Se não há resposta clínica da doença, a quimioterapia sistêmica (isto é, vimblastina associada à prednisolona por 6 meses) é recomendada.[67] A excisão cirúrgica é o tratamento de primeira escolha para nódulos cutâneos isolados, mas a cirurgia mutiladora deve ser evitada.[80]

Doença de sistema único: comprometimento dos linfonodos

A biópsia excisional é geralmente suficiente para tratar o comprometimento dos linfonodos isolado, ao passo que a quimioterapia com agentes múltiplos com vimblastina associada à prednisolona por 6 meses é recomendada em pacientes com comprometimento de linfonodos múltiplo ou naqueles com linfonodos volumosos.[67]

Doença de sistema único: comprometimento do pulmão

As crianças devem ser tratadas com quimioterapia com agentes múltiplos utilizando os mesmos esquemas que são usados na doença multissistêmica.[74] No entanto, um esquema de quimioterapia mais simples (vimblastina associada à prednisolona) pode ser eficaz em adolescentes e adultos.[81] Recomenda-se o tratamento por 12 meses, pois o pulmão é considerado um órgão de risco.

Adolescentes e adultos devem ser aconselhados a não fumar, e todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar o fumo passivo. Um transplante de pulmão pode ser necessário na doença

pulmonar progressiva grave (isto é, presença de insuficiência respiratória ou hipertensão pulmonar grave), que ocorre principalmente em adultos.

Doença de sistema único: comprometimento do SNC

Diabetes insípido

- A maioria dos casos é irreversível no momento da apresentação; no entanto, há casos relatados de reversão da doença com esquemas com cladribina[82] e etoposídeo.[83] O estudo LCH-III atualmente recomenda vimblastina associada à prednisolona por 6 meses para evitar complicações tardias, incluindo deficiência de hormônio do crescimento e neurodegeneração radiográfica.[41] [57]
- A terapia de reposição com desmopressina (DDAVP) é essencial para controlar os sintomas.

Lesões intracranianas

- Resposta radiográfica foi relatada com cladribina (com ou sem citarabina) em um pequeno número de casos;[84] [85] [86] no entanto, demonstrou-se que o desenvolvimento de sequelas permanentes, como diabetes insípido, pan-hipopituitarismo e disfunção neurocognitiva, não foi reversível.[86]

Doença neurodegenerativa

- Tem um prognóstico muito desfavorável e terapias eficazes não foram estabelecidas.[87] Grandes estudos prospectivos ainda são necessários para essa forma devastadora da doença.
- Alguns tratamentos parecem estabilizar a doença clínica e radiográfica em um pequeno número de pacientes; no entanto, uma melhora clínica evidente não foi observada na prática. Esses esquemas incluem imunoglobulina intravenosa (IGIV) associada à prednisolona com ou sem mercaptopurina e metotrexato, administrada por 12 meses;[87] tretinoína, administrada por 12 meses;[88] e citarabina com ou sem vincristina.[89]

Doença multissistêmica

Positiva para órgão de risco

- Há dois objetivos para o tratamento da doença multissistêmica: reduzir a mortalidade e evitar a reativação da doença e sequelas tardias. A duração padrão do tratamento varia de 6 a 12 meses, e os esquemas diferem entre os vários estudos. O comprometimento de órgão de risco (ou seja, fígado, baço, pulmão, medula óssea) está associado a um desfecho mais desfavorável.
- A seleção do esquema quimioterápico apropriado deve ser feita em conjunto com um especialista; no entanto, o estudo LCH-III recém-concluído é amplamente utilizado. O estudo investigou o efeito da adição de metotrexato de dose intermediária ao esquema de indução com vimblastina associada à prednisolona, seguida por 12 meses de terapia de manutenção com esquema padrão de vimblastina associada a prednisolona e mercaptopurina, com ou sem metotrexato de baixa dose semanalmente.[90] Os resultados demonstraram que, embora o metotrexato não trouxe nenhum benefício, as taxas de sobrevida e de reativação melhoraram significativamente em pacientes positivos para órgão de risco. Isso pode ser decorrente de vários fatores, incluindo um segundo ciclo de tratamento inicial, terapia de continuação prolongada, terapia de resgate eficaz em pacientes em evolução e melhora contínua dos cuidados de suporte.

- Outros protocolos são menos amplamente utilizados. O estudo LCH-II recomendou o uso de etoposídeo associado a vimblastina, prednisolona e mercaptopurina.[35] Os estudos DAL recomendaram o uso de prednisolona associada a etoposídeo, vimblastina, mercaptopurina e metotrexato por 12 meses.[91] O grupo japonês de estudo de HCL recomenda o uso de citarabina associada a vincristina e prednisolona para o tratamento de indução, seguido por 6 meses de terapia de manutenção com o mesmo esquema associado a metotrexato de baixa dose. Os pacientes com resposta insuficiente ao tratamento de indução devem passar para doxorrubicina associada a ciclofosfamida, metotrexato, vincristina e prednisolona.[92]

Negativa para órgão de risco

- No ensaio LCH-III, pacientes negativos para órgão de risco receberam vimblastina e prednisolona sem mercaptopurina. Uma resposta até a semana 6 da indução desencadeou randomização para 6 ou 12 meses de tratamento completo. Os pacientes que receberam 12 meses de terapia tiveram uma taxa de reativação a 5 anos de 37% comparada com 54% naqueles que receberam 6 meses de terapia.[90]

Doença recidivante ou refratária

Não há esquemas de resgate padrão para pacientes com doença recidivante/reativada ou refratária. A seleção de esquemas depende de o paciente ter doença de sistema único ou multissistêmica e de quais órgãos estão comprometidos. O melhor esquema de tratamento ainda não foi definido.

Vimblastina associada à prednisolona, com a adição de mercaptopurina e metotrexato, tem sido utilizada em pacientes com doença óssea recorrente.[67] A talidomida demonstrou eficácia em pacientes com envolvimento da pele ou de lesões orais.[76] [93] A cladribina tem sido usada para pacientes de baixo risco, como aqueles com doença óssea multifocal. Vários esquemas têm sido utilizados para doença multissistêmica recorrente, entre eles: um alcaloide da vinca associado a uma antraciclina e um agente alquilante;[94] citarabina associada à vincristina e prednisolona;[95] cladribina;[96] [97] [98] e cladribina associada à citarabina.[99] [100] Clofarabina, um análogo de nucleosídeos de segunda geração, demonstrou atividade significativa como agente único contra HCL disseminada refratária a cladribina ou citarabina, e resultados encorajadores com toxicidade tratável foram relatados.[101] [102] [103] [104] Contudo, a segurança e eficácia da clofarabina em HCL recidivante precisam ser estabelecidas em um ensaio clínico multicêntrico prospectivo maior.

Para pacientes com alto risco de doença refratária, o mais bem-sucedido esquema de resgate publicado consiste em uma combinação de doses maiores de cladribina associadas a alta dose de citarabina no protocolo de HCL-S-2005 da Histiocyte Society, com uma taxa de resposta de 92% alcançada em 27 pacientes jovens com risco muito alto (idade mediana de 0.7 mês). Quatro pacientes sofreram recidiva, alguns dos quais obtiveram sucesso com o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Ocorreram 4 mortes, 2 por toxicidade e 2 em decorrência da doença. Este esquema provou ser muito eficaz, mas está associado com toxicidade significativa e requer cuidados de suporte excelentes.[105] Outro estudo relatou remissão em 3 pacientes e remissão parcial em 1 paciente quando tratados com a mesma combinação de medicamentos para HCL multissistêmica progressiva, mas com doses menores de cladribina e uma dose muito menor de citarabina. Três pacientes foram reativados. A probabilidade geral de sobrevida aos 3 anos era de 73%.[106] A seleção do esquema quimioterápico apropriado deve ser feita em conjunto com um especialista.

O transplante alogênico de células-tronco tem sido realizado em pacientes de alto risco (ou seja, naqueles com comprometimento de órgãos de risco), com bom controle da doença, mas com alta mortalidade relacionada ao tratamento.[107] Um estudo revisou retrospectivamente 87 pacientes com HCL submetidos a transplante alogênico de 1990 a 2013. Antes de 2000, a mortalidade relacionada ao tratamento era 55%. A revisão dos pacientes transplantados após 2000, no entanto, não demonstrou diferença significativa no desfecho entre aqueles recebendo transplantes de condicionamento de intensidade reduzida em comparação com aqueles recebendo transplantes de condicionamento mieloablativo, com sobrevida global aos 3 anos de 71% e 77%, respectivamente. A taxa de recidiva foi ligeiramente superior após transplantes de condicionamento de intensidade reduzida, mas a maioria dos pacientes obtiveram sucesso com quimioterapia adicional e os autores sugeriram que era possível que pacientes mais gravemente doentes possam ter recebido condicionamento de intensidade reduzida. Tampouco houve diferença na gravidade ou nas taxas de doença do enxerto contra o hospedeiro.[108] O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de condicionamento de intensidade reduzida está sendo atualmente testado de forma prospectiva no ensaio em andamento de HCL-IV da Histiocyte Society para pacientes com HCL multissistêmica refratária que não apresentaram sucesso em mais de um esquema.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)	
doença de sistema único: comprometimento ósseo			
■ ossos sem risco para o sistema nervoso central (SNC) (unifocal)	1a	cirurgia e/ou metilprednisolona	
■ ossos sem risco para o sistema nervoso central (SNC) (multifocal) ou ossos com risco para o SNC	1a	quimioterapia	
■ vértebra plana: sem extensão de tecido mole ou lesões ósseas com risco de fratura espontânea	1a	observação	
■ vértebra plana: com extensão de tecido mole ou lesões ósseas com risco de fratura espontânea	1a	quimioterapia	
	adjunto	imobilização funcional ou fusão espinal	

Agudo (resumo)			
<div><div></div><div>■ compressão do nervo óptico ou da medula espinhal</div></div>	1a	radioterapia	
doença de sistema único: comprometimento da pele			
<div><div></div><div>■ sem erupção cutânea eritematosa, ulcerativa ou necrótica pruriginosa, incapacitante ou desfigurante</div></div>	1a	observação	
<div><div></div><div>■ com erupção cutânea eritematosa, ulcerativa ou necrótica pruriginosa, incapacitante ou desfigurante</div></div>	1a	corticosteroide tópico	
	2a	metotrexato ou talidomida oral	
	3a	mostarda nitrogenada tópica ou psoraleno + raios ultravioleta A (PUVA)	
	3a	tacrolimo tópico	
	4a	quimioterapia	
<div><div></div><div>■ com nódulos na pele isolados</div></div>	1a	excisão cirúrgica	
doença de sistema único: comprometimento dos linfonodos			
<div><div></div><div>■ nódulo isolado</div></div>	1a	biópsia excisional	
<div><div></div><div>■ nódulos múltiplos ou em massa</div></div>	1a	quimioterapia	
doença de sistema único: comprometimento do pulmão			
	1a	quimioterapia	
	adjunto	abandono do hábito de fumar	
<div><div></div><div>■ doença progressiva grave</div></div>	mais	transplante pulmonar	
doença de sistema único: comprometimento do SNC			
<div><div></div><div>■ diabetes insípido</div></div>	1a	quimioterapia	
	mais	desmopressina	
<div><div></div><div>■ lesões intracranianas</div></div>	1a	quimioterapia	

Agudo (resumo)		
■ doença neurodegenerativa	1a	quimioterapia
doença multissistêmica		
■ positiva para órgão de risco	1a	quimioterapia
■ negativa para órgão de risco	1a	quimioterapia
Em curso (resumo)		
doença recidivante/refratária		
	1a	quimioterapia
	2a	transplante alogênico de células-tronco

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença de sistema único: comprometimento ósseo

- ossos sem risco para o sistema nervoso central (SNC) (unifocal)

1a

cirurgia e/ou metilprednisolona

Opções primárias

- » cirurgia
- e/ou-
- » metilprednisolona: 100-150 mg por via intralesional em dose única; uma repetição da dose pode ser necessária

- » A doença óssea unifocal ocorre em apenas um único osso.
- » Curetagem simples ou biópsia geralmente resultaram em cura.[65]
- » Deve ser evitada a extensa ressecção, pois isso resulta na necessidade de enxertos e pode causar defeitos permanentes.
- » A destruição óssea periorbital simples, sem um componente de tecido mole geralmente regride após excocleação (curetagem da cavidade).[65] Nos casos em que as lesões são extensivas, a cirurgia deve ser evitada e a terapia sistêmica considerada.

- » A instilação intralesional de metilprednisolona demonstrou ser eficaz como um adjuvante ou uma alternativa à cirurgia.[66]

- ossos sem risco para o sistema nervoso central (SNC) (multifocal) ou ossos com risco para o SNC

1a

quimioterapia

Opções primárias

- » vimblastina
- e-
- » prednisolona

- » A doença óssea multifocal ocorre em >1 osso.
- » Ossos com risco para o SNC são aqueles nos quais, se houver lesões, os pacientes terão um risco maior de evoluir para uma doença do SNC (a manifestação mais comum é o diabetes insípido). Estes são os ossos faciais ou da fossa craniana anterior/média (ou seja, temporal, esfenoidal, etmoidal, zigomático e ossos orbitais).[37]

Agudo

		» Vimblastina associada à prednisolona por 6 meses é o esquema recomendado nesses pacientes.[64]
		» Pacientes com doença nos ossos com risco para o SNC devem ser monitorados em relação ao desenvolvimento de diabetes insípido.
		» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.
■ vértebra plana: sem extensão de tecido mole ou lesões ósseas com risco de fratura espontânea	1a	observação
		» A observação é geralmente suficiente, pois o risco da biópsia nesses pacientes supera os benefícios.[72]
■ vértebra plana: com extensão de tecido mole ou lesões ósseas com risco de fratura espontânea	1a	quimioterapia
		Opções primárias
		» vimblastina
		-e-
		» prednisolona
		» O esquema recomendado é vimblastina associada à prednisolona por 6 meses.[67]
		» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.
	adjunto	imobilização funcional ou fusão espinal
		Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
		» Pode ser indicada na presença de sintomas neurológicos ou instabilidade das vértebras cervicais.[73]
■ compressão do nervo óptico ou da medula espinal	1a	radioterapia
		» A radioterapia de baixa dose (6 a 8 Gy) é restrita a situações de emergência, como compressão do nervo óptico ou da medula espinal.[74]

doença de sistema único:
comprometimento da pele

■ sem erupção cutânea eritematosa, ulcerativa ou necrótica pruriginosa, incapacitante ou desfigurante	1a	observação
		» A observação geralmente é apropriada na maioria dos casos. No entanto, a reativação ou evolução para doença multissistêmica pode ocorrer em até 50% dos pacientes; por isso, é recomendado o monitoramento em longo prazo.[38]

Agudo

- com erupção cutânea eritematosa, ulcerativa ou necrótica pruriginosa, incapacitante ou desfigurante

1a corticosteroide tópico

Opções primárias

» [valerato de betametasona tópico](#): (0.05%; 0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

» Os corticosteroides tópicos são considerados uma terapia de primeira linha, especialmente para lesões ulcerativas e incapacitantes; no entanto, a falta de resposta completa e a recorrência após o tratamento são bastante comuns.[38]

» Devem ser tentados por 2 a 3 meses, e depois reavaliar o quadro. Se a doença tiver remitido, o tratamento deverá ser interrompido. Se a doença não tiver remitido, outros tratamentos deverão ser tentados.

2a metotrexato ou talidomida oral

Opções primárias

» [metotrexato](#)

OU

» [talidomida](#)

» Em pacientes resistentes a corticosteroides tópicos, recomenda-se o metotrexato oral (administrado por 6 meses) ou a talidomida, especialmente em adultos com lesões ulcerativas e anogenitais.[75] [76]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

3a mostarda nitrogenada tópica ou psoraleno + raios ultravioleta A (PUVA)

» Mostarda nitrogenada tópica administrada por 3 a 8 meses ou PUVA (psoraleno associado a raios ultravioleta A) administrado por 2 a 4 meses são considerados eficazes na doença grave resistente a terapias orais, particularmente nas lesões múltiplas; no entanto, ambos só devem ser administrados por curtos períodos por causa do risco de malignidades secundárias.[77] [78]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

3a tacrolimo tópico

Agudo

Opções primárias

» **tacrolimo tópico**: (0.03%; 0.1%) crianças com >2 anos e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

» O tacrolimo tópico também mostrou respostas rápidas em pacientes com doença resistente; no entanto, só deve ser usado em crianças com >2 anos e adultos.[79]

4a quimioterapia

Opções primárias

» **vimblastina**

-e-

» **prednisolona**

» Se não há resposta clínica aos outros tratamentos e, portanto considera-se a doença grave ou resistente, a quimioterapia sistêmica (isto é, vimblastina associada à prednisolona por 6 meses) é recomendada.[67]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ **com nódulos na pele isolados**

1a excisão cirúrgica

» A excisão cirúrgica é o tratamento de primeira escolha para nódulos cutâneos isolados, mas a cirurgia mutiladora deve ser evitada.[80]

doença de sistema único: comprometimento dos linfonodos

■ **nódulo isolado**

1a biópsia excisional

» Geralmente suficiente para tratar o comprometimento de linfonodos isolados.[67]

■ **nódulos múltiplos ou em massa**

1a quimioterapia

Opções primárias

» **vimblastina**

-e-

» **prednisolona**

» Recomenda-se a quimioterapia com agentes múltiplos com vimblastina associada à prednisolona por 6 meses.[67]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Agudo

doença de sistema único:
comprometimento do pulmão

1a quimioterapia

Opções primárias

» [vimblastina](#)
-e-
» [prednisolona](#)
-e-
» [mercaptopurina](#)

OU

» [vimblastina](#)
-e-
» [prednisolona](#)
-e-
» [mercaptopurina](#)
-e-
» [metotrexato](#)

OU

» [vimblastina](#)
-e-
» [prednisolona](#)

» As crianças devem ser tratadas com quimioterapia com agentes múltiplos utilizando os mesmos esquemas que são usados na doença multissistêmica.[74] No entanto, um esquema de quimioterapia mais simples (vimblastina associada à prednisolona) pode ser eficaz em adolescentes e adultos.[81]

» O tratamento é geralmente por 12 meses, pois o pulmão é considerado um órgão de risco.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto abandono do hábito de fumar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Adolescentes e adultos devem ser aconselhados a não fumar, e todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar o fumo passivo.

doença progressiva grave

mais

transplante pulmonar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

» Pode ser necessário na doença pulmonar progressiva grave (isto é, presença de insuficiência respiratória ou hipertensão pulmonar grave), que ocorre principalmente em adultos.

doença de sistema único: comprometimento do SNC

■ diabetes insípido

1a

quimioterapia

Opções primárias

» [vimblastina](#)
-e-
» [prednisolona](#)

» O estudo LCH-III atualmente recomenda vimblastina associada à prednisolona por 6 meses para evitar complicações tardias, incluindo deficiência de hormônio do crescimento e neurodegeneração radiográfica.[41] [57]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

desmopressina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [desmopressina](#): 0.05 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 1.2 mg/dia; 10-40 microgramas/dia por via intranasal administrados em 2-3 doses fracionadas

» A terapia de reposição com desmopressina (DDAVP) é essencial para controlar os sintomas.

■ lesões intracranianas

1a

quimioterapia

Opções primárias

» [cladribina](#)

OU

» [cladribina](#)
-e-
» [citarabina](#)

» Resposta radiográfica foi relatada com cladribina (com ou sem citarabina) administrada por 3 a 12 meses em um pequeno número de casos;[84] [85] [86] no entanto, demonstrou-

Agudo

■ doença neurodegenerativa

1a

se que o desenvolvimento de sequelas permanentes, como diabetes insípido, pan-hipopituitarismo e disfunção neurocognitiva, não foi reversível.[86]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

quimioterapia**Opções primárias**

» prednisolona
-e-
» imunoglobulina humana normal

OU

» imunoglobulina humana normal
-e-
» prednisolona
-e-
» mercaptopurina
-e-
» metotrexato

OU

» tretinoína

OU

» citarabina

OU

» citarabina
-e-
» vincristina

» Tem um prognóstico muito desfavorável e terapias eficazes não foram estabelecidas.[87] Grandes estudos prospectivos ainda são necessários para essa forma devastadora da doença.

» Alguns tratamentos parecem estabilizar a doença clínica e radiográfica em um pequeno número de pacientes; no entanto, uma melhora clínica evidente não foi observada na prática.

» Esses esquemas incluem imunoglobulina intravenosa (IGIV) associada à prednisolona com ou sem mercaptopurina e metotrexato, administrada por 12 meses;[87] tretinoína,

Agudo

administrada por 12 meses;^[88] e citarabina com ou sem vincristina por 12 meses.^[89]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

doença multissistêmica

- **positiva para órgão de risco**

1a

quimioterapia

Opções primárias

- » **vimblastina**
- e-
- » **prednisolona**
- e-
- » **mercaptopurina**

» A seleção do esquema quimioterápico apropriado deve ser feita em conjunto com um especialista; no entanto, o protocolo a seguir é amplamente utilizado.

» O estudo LCH-III recentemente concluído investigou o efeito da adição de metotrexato de dose intermediária ao esquema de indução com vimblastina associada à prednisolona, seguida por 12 meses de terapia de manutenção com esquema padrão de vimblastina associada a prednisolona e mercaptopurina, com ou sem metotrexato de baixa dose semanalmente.^[90] Os resultados demonstraram que, embora o metotrexato não trouxe nenhum benefício, as taxas de sobrevida e de reativação melhoraram significativamente em pacientes positivos para órgão de risco. Isso pode ser decorrente de vários fatores, incluindo um segundo ciclo de tratamento inicial, terapia de continuação prolongada, terapia de resgate eficaz em pacientes em evolução e melhora contínua dos cuidados de suporte.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

- **negativa para órgão de risco**

1a

quimioterapia

Opções primárias

- » **vimblastina**
- e-
- » **prednisolona**

» No ensaio LCH-III, pacientes negativos para órgão de risco receberam vimblastina e prednisolona sem mercaptopurina. Uma resposta até a semana 6 da indução

Agudo

desencadeou randomização para 6 ou 12 meses de tratamento completo. Os pacientes que receberam 12 meses de terapia tiveram uma taxa de reativação a 5 anos de 37%, comparada com 54% naqueles que receberam 6 meses de terapia.^[90]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso**doença recidivante/refratária****1a****quimioterapia**

» Não há esquemas de resgate padrão para pacientes com doença recidivante/reactivada ou refratária. A seleção de esquemas depende de o paciente ter doença de sistema único ou multissistêmica e de quais órgãos estão comprometidos. O melhor esquema de tratamento ainda não foi definido.

» Vimblastina associada à prednisolona, com a adição de mercaptopurina e metotrexato, tem sido utilizada em pacientes com doença óssea recorrente.^[67]

» A talidomida demonstrou eficácia em pacientes com envolvimento da pele ou de lesões orais.^{[76] [93]}

» A cladribina tem sido usada para pacientes de baixo risco, como aqueles com doença óssea multifocal.

» Vários esquemas têm sido utilizados para doença multissistêmica recorrente, entre eles: um alcaloide da vinca associado a uma antraciclina e um agente alquilante;^[94] citarabina associada à vincristina e prednisolona;^[95] cladribina;^{[96] [97] [98]} e cladribina associada à citarabina.^{[99] [100]} Clofarabina, um análogo de nucleosídeos de segunda geração, demonstrou atividade significativa como agente único contra HCL disseminada refratária a cladribina ou citarabina, e resultados encorajadores com toxicidade tratável foram relatados.^{[101] [102] [103] [104]}

» A seleção do esquema quimioterápico apropriado deve ser feita em conjunto com um especialista.

Em curso

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a transplante alogênico de células-tronco

» Tem sido realizado em pacientes de alto risco (ou seja, naqueles com comprometimento de órgãos de risco), com bom controle da doença, mas com alta mortalidade relacionada ao tratamento.^[107]

Novidades

Inibidores da BRAF

Respostas anedóticas a inibidores de BRAFV600E, como dabrafenibe e vemurafenibe, foram relatadas em alguns casos de recidiva, bem como em HCL refratária e outros distúrbios histiocíticos, como doença de Erdheim-Chester (que é mais comum em adultos).^{[109] [110] [111] [112] [113]} No entanto, o desenvolvimento de resistência, assim como os riscos em potencial de câncer de pâncreas e cutâneo em pacientes com melanoma BRAFV600E mutado tratados com inibidores únicos, sugeriu a necessidade de ensaios clínicos prospectivos com inibidores de BRAF, isolados ou em combinação com outros inibidores desta via, para pacientes com HCL refratária ou recidivante que se multiplica.

Recomendações

Monitoramento

A frequência do acompanhamento depende da extensão da doença no diagnóstico, mas o monitoramento deve incluir os elementos a seguir.^[64]

- Exame físico clínico, altura, peso e status puberal em todos os pacientes no final do tratamento e a cada 6 meses por 5 anos. Pacientes com doença multissistêmica (com ou sem comprometimento de órgãos de risco) devem ser avaliados clinicamente a cada 6 semanas durante o primeiro ano do tratamento, ao passo que aqueles com doença óssea multifocal requerem avaliação clínica a cada 3 meses durante o primeiro ano.
- Exames laboratoriais (por exemplo, hemograma completo, testes da função hepática) a cada 3 meses durante o primeiro ano após o tratamento em pacientes com comprometimento hematológico e hepático.
- Radiografias de lesões ósseas (somente dos locais comprometidos) a cada 3 meses após o tratamento até que a cura ou um defeito residual estável sejam observados (por exemplo, após a cirurgia ou vértebra plana). Radiografia de esqueleto é indicada apenas se há suspeita de reativação da doença.
- Tomografia computadorizada (TC) com multidetector de baixa dose do tórax e testes da função pulmonar a cada 6 meses durante o primeiro ano em todos os pacientes com comprometimento pulmonar; depois repetir a cada 6 meses nos anos seguintes, ou como for clinicamente indicado.
- Ultrassonografia abdominal no final do tratamento e a cada 6 meses durante o primeiro ano após o tratamento em todos os pacientes com comprometimento hepático; depois repetir conforme clinicamente indicado.
- Ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica no final do tratamento e, em seguida, anualmente, ou mais frequentemente, se indicado, em pacientes com comprometimento endócrino, do sistema nervoso central (SNC) ou lesões na base do crânio ou ósseas orbitais, para detectar a degeneração radiográfica do SNC precoce. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico devem também ser monitorados para definir o início de doença clínica do SNC.
- Avaliação neuropsicométrica anualmente ou pelo menos a cada 2 anos em pacientes com comprometimento do SNC.
- Avaliação ortopédica no final do tratamento e anualmente até a conclusão do crescimento puberal em todos os pacientes com comprometimento do esqueleto axial ou dos membros.
- Audiometria (ou respostas evocadas por audiometria em crianças mais jovens) deverá ser feita em pacientes com lesões na orelha, no mastoide e na base do crânio no final do tratamento e antes de entrar na escola, ou se os sintomas se desenvolverem. Se for detectada perda auditiva, deverá ser realizada uma TC do osso petroso temporal.
- Avaliação dentária anualmente em pacientes com comprometimento da mucosa oral ou dos ossos maxilares.

Instruções ao paciente

Sinais e sintomas de diabetes insípido (por exemplo, poliúria e polidipsia) ou insuficiência de crescimento/puberdade (em crianças) devem ser relatados ao médico imediatamente. Os perigos do tabagismo devem ser explicados aos adolescentes e aos adultos, especialmente naqueles com comprometimento pulmonar.

[Histiocyte Society]

[Histiocytosis Association of America]

[National Cancer Institute]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cirrose	curto prazo	baixa
<p>Geralmente acontece no início da evolução da doença e é decorrente de dano progressivo crônico do fígado.</p> <p>O transplante de fígado pode ser o único procedimento curativo.[45]</p>		
colangite esclerosante primária	curto prazo	baixa
<p>Geralmente acontece no início da evolução da doença e é decorrente de dano progressivo crônico do fígado.</p> <p>O transplante de fígado pode ser o único procedimento curativo.[45]</p>		
perda auditiva	longo prazo	baixa
<p>Ocorre em 3% a 16% dos pacientes por causa das lesões ósseas do mastoide.[118]</p> <p>A perda auditiva é frequentemente condutiva, mas danos da orelha interna podem causar perda auditiva neurosensorial.[49]</p>		
cicatrização e pigmentação da pele alterada	longo prazo	baixa
<p>Podem ocorrer em pacientes com comprometimento da pele. Raramente evolui para xantogranuloma juvenil.</p>		
neoplasia maligna	longo prazo	baixa
<p>Tumores sólidos, como neuroblastoma e retinoblastoma, leucemia mielogênica aguda e leucemia linfóide aguda, têm sido relatados durante ou após o tratamento.[119]</p> <p>Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin são mais frequentemente relatados entre adultos, com apenas alguns casos relatados em crianças.[120]</p>		
morte	longo prazo	baixa
<p>Pode ocorrer até 20 anos após o diagnóstico, a partir de insuficiência de órgãos-alvo ou de complicações induzidas pelo tratamento, como neoplasias secundárias.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
diabetes insípido	variável	média
<p>Ocorre em 7% a 20% dos pacientes.[41] Pode preceder ou se manifestar após o diagnóstico, e é geralmente permanente.</p> <p>Os fatores de risco incluem a presença de doença multissistêmica e o comprometimento de ossos craniofaciais, especialmente a órbita e a base do crânio.[42] [58] A quimioterapia intensiva administrada no início do diagnóstico pode reduzir o risco de evolução para esse quadro clínico.</p> <p>Há relatos de que o agente quimioterápico cladribina está sendo usado para reverter o quadro.[82]</p>		
hipopituitarismo (anterior)	variável	média
<p>Os pacientes têm risco elevado de pan-hipopituitarismo, especialmente de deficiência de hormônio do crescimento (20% dos pacientes), e hipotireoidismo.[58]</p>		
baixa estatura	variável	média
<p>Ocorre por causa de uma combinação de fatores, incluindo deficiência de hormônio do crescimento, comprometimento ósseo, corticoterapia crônica e os efeitos da própria doença crônica, tudo isso resultando em uma altura final comprometida.[58] O tratamento depende da etiologia.</p>		
deficiências ortopédicas	variável	média
<p>Ocorrem em 42% dos sobreviventes em longo prazo.[47] Podem ser decorrentes da própria doença (comprometimento ósseo) ou do tratamento.</p> <p>Cessaçao do crescimento, fraturas patológicas e escoliose têm sido relatadas. Manifestações menos comuns incluem proptose residual, perda de dentes e crescimento assimétrico da mandíbula.[47]</p>		
doença pulmonar progressiva	variável	média
<p>Ocorre em pacientes com comprometimento pulmonar, predominantemente em adolescentes e adultos, em especial fumantes.[32] Há uma associação conhecida entre comprometimento pulmonar e câncer de pulmão em pacientes que fumam.[116]</p> <p>O abandono do hábito de fumar pode parar a evolução da doença.[114]</p>		
síndrome neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC)	variável	baixa
<p>Ocorre em até 4% dos pacientes e traz potencial risco de vida.[43]</p> <p>Manifesta-se como ataxia cerebelar, problemas psicológicos e dificuldades de aprendizagem, e pode ocorrer vários anos após o diagnóstico ou, menos frequentemente, na apresentação inicial. O comprometimento cognitivo foi observado em até 40% dos pacientes com doença multissistêmica.[117]</p> <p>Os fatores de risco incluem a presença de diabetes insípido ou lesões ósseas de risco para o SNC (ou seja, lesões da órbita, do mastoide ou do osso temporal).</p> <p>Todos os pacientes devem realizar uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica anualmente após o fim do tratamento para detectar degeneração radiográfica do SNC precocemente.</p>		

Prognóstico

O tipo e o número de locais de doença, o grau de disfunção dos órgãos e a resposta ao tratamento são os principais fatores prognósticos. O valor prognóstico de uma resposta ao tratamento avaliada a 6 semanas também foi validado, em que, se o paciente responde ao tratamento em até 6 semanas, ele tem um prognóstico melhor.[37]

O comprometimento de órgão de risco (ou seja, fígado, baço, pulmão, medula óssea) está associado a um prognóstico desfavorável. Se esses pacientes não responderem adequadamente ao tratamento a 12 semanas, a chance de sobrevida é de apenas 25% a 40%.[37] O comprometimento da medula óssea é um componente importante das formas mais graves da doença e está presente em 70% dos pacientes que morrem de histiocitose das células de Langerhans (HCL).[47]

A doença multissistêmica e a doença neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC) também têm um prognóstico desfavorável, ao passo que os pacientes com doença de sistema único têm uma alta chance de remissão espontânea e um excelente desfecho.

Crianças

A taxa de sobrevida a 5 anos é de quase 80% na doença multissistêmica na infância.[35] Embora a idade <2 anos no diagnóstico tenha sido considerada um fator de prognóstico desfavorável, os dados mais recentes mostram que esses pacientes têm uma taxa de sobrevida de 100%, e uma taxa de resposta rápida de mais de 80%, desde que não haja comprometimento de órgãos de risco.[35]

Adultos

Os adultos com comprometimento pulmonar têm evolução gradual da doença com a continuação do tabagismo; no entanto, a doença pode regredir com o abandono do hábito de fumar.[114] Os pacientes com destruição pulmonar extensiva que se submetem a transplante de pulmão têm uma taxa de sobrevida de 54% 10 anos após o transplante. Vinte por cento desses pacientes tinham doença recorrente; no entanto, isso não afetou a sobrevida.[115]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Langerhans cell histiocytosis: evaluation and treatment guidelines

Publicado por: Histiocyte Society

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Internacional

Langerhans cell histiocytosis: evaluation and treatment guidelines

Publicado por: Histiocyte Society

Última publicação em:
2009

Recursos online

1. [Histiocyte Society](#) (*external link*)
2. [Histiocytosis Association of America](#) (*external link*)
3. [National Cancer Institute](#) (*external link*)

Artigos principais

- Histiocyte Society. Langerhans cell histiocytosis: Histiocyte Society evaluation and treatment guidelines. April 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology (adapted from Favara BE, et al. Med Pediatr Oncol 1997). In: Weitzman S, Egeler RM, eds. Histiocytic disorders of children and adults. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:3.
- Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008 Mar 1;111(5):2556-62. [Resumo](#)
- Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001 May;138(5):728-34. [Resumo](#)
- Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine. 1973 Sep;18(5):365-71. [Resumo](#)
2. Arceci RJ, Longley BJ, Emanuel PD. Atypical cellular disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002:297-314. [Resumo](#)
3. Histiocyte Society. Langerhans cell histiocytosis: Histiocyte Society evaluation and treatment guidelines. April 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998 Apr;12(2):327-38. [Resumo](#)
5. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology (adapted from Favara BE, et al. Med Pediatr Oncol 1997). In: Weitzman S, Egeler RM, eds. Histiocytic disorders of children and adults. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:3.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12):3835-49. [Resumo](#)
7. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, et al. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol. 1989;17(6):492-5. [Resumo](#)

8. Salotti J, Nanduri V, Pearce MS, et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2009 May;94(5):376-80. [Resumo](#)
9. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975-89. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:387-88.
10. Karis J, Bernstrand C, Fadeel B, et al. The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm County, Sweden 1992-2001. *Proceedings of the XIX meeting of the Histiocyte Society*. Philadelphia, PA: Histiocyte Society; 2003:21.
11. Berry DH, Becton DL. Natural history of histiocytosis X. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1987 Mar;1(1):23-34. [Resumo](#)
12. Stuurman KE, Lau L, Doda W, et al. Evaluation of the natural history and long term complications of patients with Langerhans cell histiocystosis of bone. *Proceedings of the XIX meeting of the Histiocyte Society*. Philadelphia, PA: Histiocyte Society; 2003.
13. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2341-8. [Resumo](#)
14. Broadbent V, Pritchard J, Davies EG, et al. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. *Lancet*. 1984 Feb 4;1(8371):253-4. [Resumo](#)
15. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994 Jul 21;331(3):154-60. [Resumo](#)
16. Schouten B, Egeler RM, Leenen PJ, et al. Expression of cell cycle-related gene products in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Dec;24(9):727-32. [Resumo](#)
17. Betts DR, Leibundgut KE, Feldges A, et al. Cytogenetic abnormalities in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer*. 1998 Feb;77(4):552-5. [Resumo](#)
18. Murakami I, Gogusev J, Fournet JC, et al. Detection of molecular cytogenetic aberrations in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Hum Pathol*. 2002 May;33(5):555-60. [Resumo](#)
19. Bechan GI, Meeker AK, De Marzo AM, et al. Telomere length shortening in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2008 Feb;140(4):420-8. [Resumo](#)
20. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919-23. [Resumo](#)
21. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. *J Pediatr Orthop*. 2004 Jan-Feb;24(1):123-9. [Resumo](#)
22. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: clinical presentation, pathogenesis, and treatment from the LCH etiology research group at the Children's Hospital in Philadelphia. *UPOJ*. 2002;15:67-73. [Texto completo](#)

23. McClain K, Jin H, Gresik V, et al. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol*. 1994 Sep;47(1):16-20. [Resumo](#)
24. Jezierski E, Senechal B, Molina TJ, et al. Herpes-virus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One*. 2008 Sep 23;3(9):e3262. [Resumo](#)
25. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998 Apr;12(2):379-84. [Resumo](#)
26. Annels NE, Da Costa CE, Prins FA, et al. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med*. 2003 May 19;197(10):1385-90. [Resumo](#)
27. Egeler RM, Favara BE, Laman JD, et al. Abundant expression of CD40 and CD40-ligand (CD154) in paediatric Langerhans cell histiocytosis lesions. *Eur J Cancer*. 2000 Oct;36(16):2105-100. [Resumo](#)
28. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, et al. Evidence that Langerhans cells in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis are mature dendritic cells: importance of the cytokine microenvironment. *J Immunol*. 1999 Sep 15;163(6):3511-5. [Resumo](#)
29. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, et al. Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood*. 1999 Dec 15;94(12):4195-201. [Resumo](#)
30. Rolland A, Guyon L, Gill M, et al. Increased blood myeloid dendritic cells and dendritic cell-poitetins in Langerhans cell histiocytosis. *J Immunol*. 2005 Mar 1;174(5):3067-71. [Resumo](#)
31. Rosso DA, Karis J, Braier JL, et al. Elevated serum levels of the decoy receptor osteoprotegerin in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Res*. 2006 Feb;59(2):281-6. [Resumo](#)
32. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, et al. Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Apr;36(4):459-68. [Resumo](#)
33. Tazi A, Jeroen T, Hiltermann N, et al. Adult lung histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM, eds. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005;194.
34. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, et al. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr*. 1997 May;130(5):774-84. [Resumo](#)
35. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2556-62. [Resumo](#)
36. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al. Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2471-84. [Resumo](#)
37. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):728-34. [Resumo](#)

38. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jan;46(1):66-71. [Resumo](#)
39. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998 Apr;12(2):269-86. [Resumo](#)
40. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler RM, eds. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:110.
41. Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33. [Resumo](#)
42. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998 Apr;12(2):287-305. [Resumo](#)
43. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 May;25(5):880-91. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
44. Mogul M, Hartman G, Donaldson S, et al. Langerhans' cell histiocytosis presenting with the superior vena cava syndrome: a case report. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(6):456-9. [Resumo](#)
45. Braier J, Ciocca M, Latella A, et al. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Mar;38(3):178-82. [Resumo](#)
46. McClain K, Ramsay NK, Robison L, et al. Bone marrow involvement in histiocytosis X. *Med Pediatr Oncol*. 1983;11(3):167-71. [Resumo](#)
47. Willis B, Ablin A, Weinberg V, et al. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol*. 1996 Jul;14(7):2073-82. [Resumo](#)
48. Nanduri V, Titgemeyer C, Brock P. Long term outcome of orbital involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:176.
49. Nanduri VR, Pritchard J, Chong WK, et al. Labyrinthine involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998 Nov 15;46(1-2):109-15. [Resumo](#)
50. Egeler RM, Schipper ME, Heymans HS. Gastrointestinal involvement in Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X): a clinical report of three cases. *Eur J Pediatr*. 1990 Feb;149(5):325-9. [Resumo](#)
51. Burnett A, Carney D, Mukhopadhyay S, et al. Thyroid involvement with Langerhans cell histiocytosis in a 3-year-old male. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):726-7. [Resumo](#)
52. Potepan P, Tesoro-Tess JD, Laffranchi A, et al. Langerhans cell histiocytosis mimicking malignancy: a radiological appraisal. *Tumori*. 1996 Nov-Dec;82(6):603-9. [Resumo](#)

53. Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S, et al. Langerhans cell histiocytosis: presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. *Radiographics*. 1995 Sep;15(5):1135-46. [Resumo](#)
54. Phillips M, Allen C, Gerson P, et al. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan;52(1):97-101. [Resumo](#)
55. Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C, et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):575-80. [Resumo](#)
56. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraïtag S, et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1241-8. [Resumo](#)
57. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):604-9. [Resumo](#)
58. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, et al. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):509-15. [Resumo](#)
59. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):579-93. [Resumo](#)
60. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol*. 1990 Feb;7(1):19-73. [Resumo](#)
61. Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, et al. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):770-4. [Resumo](#)
62. Gadner H, Grois N. The histiocytosis syndromes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in general medicine*. Vol. II. New York, NY: McGraw-Hill Inc.; 1993:2003-2017.
63. Ablá O, Weitzman S, Minkov M, et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: when is treatment indicated? *Pediatr Blood Cancer*. 2009 May;52(5):555-6. [Resumo](#)
64. ClinicalTrials.gov. LCH-III: treatment protocol of the third international study for Langerhans cell histiocytosis. 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
65. Woo KI, Harris GJ. Eosinophilic granuloma of the orbit: understanding the paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003 Nov;19(6):429-39. [Resumo](#)
66. Egeler RM, Thompson RC Jr, Voute PA, et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop*. 1992 Nov-Dec;12(6):811-4. [Resumo](#)

67. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Aug;37(2):108-14. [Resumo](#)
68. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr*. 2008 Nov;153(5):700-5, 705.e1-2. [Resumo](#)
69. Munn SE, Olliver L, Broadbent V, et al. Use of indomethacin in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Apr;32(4):247-9. [Resumo](#)
70. Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Jan;23(1):54-6. [Resumo](#)
71. Womer RB, Anunciato KR, Chehrenama M. Oral methotrexate and alternate-day prednisone for low-risk Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Aug;25(2):70-3. [Resumo](#)
72. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Feb;20(1):23-9. [Resumo](#)
73. Mammano S, Candiottio S, Balsano M. Cast and brace treatment of eosinophilic granuloma of the spine: long-term follow-up. *J Pediatr Orthop*. 1997 Nov-Dec;17(6):821-7. [Resumo](#)
74. Gadner H, Ladish S. The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM, eds. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:229-53.
75. Steen AE, Steen KH, Bauer R, et al. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol*. 2001 Jul;145(1):137-40. [Resumo](#)
76. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jan;48(1):44-9. [Resumo](#)
77. Kwon OS, Cho KH, Song KY. Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis treated with photochemotherapy. *J Dermatol*. 1997 Jan;24(1):54-6. [Resumo](#)
78. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, et al. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2000 Jun;82(6):483-7. [Resumo](#)
79. Krafchik B, Pope E, Walsh SR. Histiocytosis of the skin in children and adults. In: Weitzman S, Egeler RM, eds. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:130-153.
80. Ablá O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev*. 2010 Jun;36(4):354-9. [Resumo](#)
81. McClain KL, Gonzalez JM, Jonkers R, et al. Need for a cooperative study: pulmonary Langerhans cell histiocytosis and its management in adults. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Jul;39(1):35-9. [Resumo](#)

82. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jul;25(7):575-7. [Resumo](#)
83. Broadbent V, Pritchard J. Diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis: is it reversible? *Med Pediatr Oncol.* 1997 Apr;28(4):289-93. [Resumo](#)
84. Büchler T, Cervinek L, Belohlavek O, et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Mar;44(3):286-8. [Resumo](#)
85. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Apr-May;18(3):199-204. [Resumo](#)
86. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jan;50(1):72-9. [Resumo](#)
87. Imashuku S, Ishida S, Koike K, et al. Cerebellar ataxia in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Nov;26(11):735-9. [Resumo](#)
88. Idhahbi A, Donadieu J, Barthez MA, et al. Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-Langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Jul;43(1):55-8. [Resumo](#)
89. Allen CE, Flores R, Rauch R, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Mar;54(3):416-23. [Resumo](#)
90. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013 Jun 20;121(25):5006-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(4):259-64. [Resumo](#)
92. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer.* 2006 Aug 1;107(3):613-9. [Resumo](#)
93. Lair G, Marie I, Cailleux N, et al. Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide [in French]. *Rev Med Interne.* 1998 Mar;19(3):196-8. [Resumo](#)
94. Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998 Apr;12(2):339-57. [Resumo](#)
95. Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(4):265-70. [Resumo](#)

96. Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, et al. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2002 Mar;69(3):179-84. [Resumo](#)
97. Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the Histiocyte Society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol.* 1999 Nov;33(5):476-81. [Resumo](#)
98. Stine KC, Saylor RL, Saccente S, et al. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Jul;43(1):81-4. [Resumo](#)
99. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2682-9. [Resumo](#)
100. Apollonsky N, Lipton JM. Treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis (LCH) with a combination of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Jan;31(1):53-6. [Resumo](#)
101. Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, et al. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Nov;51(5):703-6. [Resumo](#)
102. Campbell PK, Abraham A, Jeng M, et al. Use of clofarabine in the treatment of refractory and recurrent multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Proceedings from the XXVI annual meeting of the Histiocyte Society.* Boston, MA: Histiocyte Society; 2010.
103. Abraham A, Alsultan A, Jeng M, et al. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jun;60(6):E19-22. [Resumo](#)
104. Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Mar;61(3):479-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood.* 2015 Sep 17;126(12):1415-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Rosso DA, Amaral D, Latella A, et al. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):287-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Caselli D, Arico M; EBMT Paediatric Working Party. The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41(suppl 2):S8-13. [Resumo](#)
108. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):711-8. [Resumo](#)
109. Kieran MW, Cohen KJ, Doz F, et al. Complete radiographic responses in pediatric patients with BRAFV600E-positive tumors including highgrade gliomas: preliminary results of an ongoing phase

1/2a safety and pharmacokinetics (PK) study of dabrafenib. J Clin Oncol. 2014;32:5s(suppl; abstr 10056). [Texto completo](#)

110. Hérítier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis. JAMA Oncol. 2015 Sep;1(6):836-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Donadieu J, Armari-Alla C, Templier I, et al. First use of vemurafenib in children LCH with neurodegenerative LCH. 30th Annual Histiocyte Society Meeting, Toronto; 2014.
112. Charles J, Beani JC, Fiandrino G, et al. Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. J Am Acad Dermatol. 2014 Sep;71(3):e97-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. Oncotarget. 2014 Jun 30;5(12):4060-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis; radiologic resolution following smoking cessation. Chest. 1999 May;115(5):1452-5. [Resumo](#)
115. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. Transplantation. 2006 Mar 15;81(5):746-50. [Resumo](#)
116. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer. 1999 May 15;85(10):2278-90. [Resumo](#)
117. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, et al. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. J Clin Oncol. 2003;21:2961-2967. [Resumo](#)
118. Braier J, Chantada G, Rosso D, et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients at a single institution. Pediatr Hematol Oncol. 1999 Sep-Oct;16(5):377-85. [Resumo](#)
119. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2004 May;42(5):438-44. [Resumo](#)
120. Egeler RM, Neglia JP, Arico M, et al. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. Hematol Oncol Clin North Am. 1998 Apr;12(2):369-78. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Radiografia do crânio mostrando lesão óssea lítica na área parietal posterior direita do crânio

Do acervo pessoal de Oussama Abl, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Kimo Stine, MD

Professor of Pediatrics

University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR

DIVULGAÇÕES: KS declares that he serves on the Board of the Histiocytosis Association (a non-profit organisation). He has provided advice for a legal firm reviewing a case of LCH. He receives honoraria for membership of advisory boards to Pfizer and Behring.

// Reconhecimentos:

Professor Kimo Stine would like to gratefully acknowledge Dr Oussama Abla, a previous contributor to this topic.

DIVULGAÇÕES: OA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

R. Maarten Egeler, MD, PhD

Director of Pediatric Immunology, Hematology, Oncology, Bone Marrow Transplantation, and Autoimmune Diseases

Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: RME has previously worked with Dr Abla on a review of LCH. RME is an author of several references cited in this topic.

Rima Jubran, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics

Keck School of Medicine, University of Southern California, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: RJ declares that she has no competing interests.