



RELATO DE CASO

O Desafio do Mimetismo Clínico: Histiocitose de Células de Langerhans BRAFV600E Positiva Mimetizando Afecções Comuns da Infância

Langerhans Cell Histiocytosis Mimicking Common Childhood Disorders: The Challenge of Clinical Mimicry

Luciana Nunes Silva¹, Thiago José Silva Andrade Ribeiro², João Victor Araujo Santos³, Cristiane Abbehusen^{3*}

¹Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Santa Izabel; ²Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; ³Serviço de Radiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) é uma neoplasia mielóide inflamatória rara cujo principal desafio diagnóstico reside em seu expressivo mimetismo clínico, sobretudo na faixa etária pediátrica. Suas manifestações iniciais frequentemente se confundem com afecções benignas e prevalentes da infância — como dermatite seborreica, dermatite de fraldas refratária, otite média de repetição e adenomegalias inespecíficas —, resultando em atraso diagnóstico com potencial impacto direto na morbimortalidade. Relatamos o caso de uma lactente de 9 meses cujo quadro se iniciou aos 3 meses de vida com dermatite perianal persistente, tratada sucessivamente com corticoides tópicos, antifúngicos e restrição dietética para alergia à proteína do leite de vaca, sem resposta. A evolução incluiu otites médias supurativas de repetição, lesões cutâneas em dobras e couro cabeludo, culminando com proptose ocular de progressão rápida, que motivou o encaminhamento ao centro de referência. A investigação por ressonância magnética demonstrou lesão expansiva óssea na asa maior do esfenóide esquerdo com efeito compressivo orbitário, e o PET-CT confirmou acometimento multissistêmico. O diagnóstico foi estabelecido por exame anatomopatológico e imunohistoquímico, e a análise molecular identificou a mutação BRAF V600E. A paciente evoluiu com refratariedade às linhas de quimioterapia convencional e córtico-dependência, obtendo resposta clínica expressiva somente após a introdução do inibidor de BRAF vemurafenibe. O caso reforça que sintomas persistentes em lactentes, sem resposta ao tratamento habitual, devem suscitar suspeita de doenças raras como a HCL, tornando mandatórios o encaminhamento precoce a centros especializados e a investigação molecular para orientação da terapia-alvo.

Palavras-chave: Histiocitose de Células de Langerhans; Mutação BRAFV600E; Vemurafenibe; Mimetismo Clínico; Diagnóstico Precoce.

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplasm whose main diagnostic challenge lies in its striking clinical mimicry, especially in the pediatric age group. Its initial manifestations are often mistaken for benign and prevalent childhood conditions — such as seborrheic dermatitis, refractory diaper rash, recurrent otitis media, and nonspecific lymphadenopathy — resulting in diagnostic delays with a potential direct impact on morbidity and mortality. We

Correspondence addresses:

Dra. Cristiane Abbehusen
cabbehusen@yahoo.com

Received: January 28, 2026

Revised: February 22, 2026

Accepted: March 2nd, 2026

Published: March 31, 2026

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2026 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

report a case of a 9-month-old female infant whose condition began at 3 months of age with persistent perianal dermatitis, successively treated with topical corticosteroids, antifungals, and dietary elimination for cow's milk protein allergy, without response. The clinical course included recurrent suppurative otitis media and skin lesions in flexural areas and the scalp, culminating in rapidly progressive ocular proptosis, which prompted referral to a tertiary center. Magnetic resonance imaging demonstrated an expansive bone lesion in the greater wing of the left sphenoid with orbital compressive effect, and PET-CT confirmed multisystem involvement. The diagnosis was established by histopathological examination, and molecular analysis identified the BRAF V600E mutation. The patient developed refractoriness to conventional chemotherapy lines and corticosteroid dependence, achieving a significant clinical response only after the introduction of the BRAF inhibitor vemurafenib. This case underscores that seemingly trivial yet persistent symptoms in infants that are unresponsive to standard treatment should raise suspicion of rare diseases such as LCH, making early referral to specialized centers and molecular investigation mandatory for guiding targeted therapy.

Keywords: Langerhans Cell Histiocytosis; BRAF V600E Mutation; Vemurafenib; Clinical Mimicry; Early Diagnosis.

A Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) é reconhecida como neoplasia mielóide inflamatória rara, caracterizada pela proliferação clonal de células dendríticas.¹ Está associada, na maioria dos casos, a mutações somáticas ativadoras da via MAPK/ERK que promovem diferenciação mielóide aberrante, acúmulo de células CD1a+/CD207+, resistência à apoptose e manutenção de um microambiente inflamatório.²

A mutação somática BRAFV600E é a mais recorrente, ocorrendo entre 50% a 60% dos pacientes e está associada a apresentações clínicas agressivas e maior susceptibilidade a recidivas.³

Sua incidência é estimada em 1:200.000 crianças, apresentando um pico de prevalência entre 1 e 4 anos de idade.⁴ A apresentação clínica é extremamente heterogênea, podendo variar desde lesões ósseas assintomáticas até doenças multissistêmicas agressivas.^{1,2,4,5} Seu expressivo mimetismo clínico faz com que suas manifestações iniciais sejam confundidas com afecções benignas prevalentes na infância o que resulta em atraso no diagnóstico que impacta diretamente a morbimortalidade.⁶

O objetivo deste estudo é alertar pediatras sobre a HCL como diagnóstico diferencial em casos de dermatite e otite de difícil controle que não respondem às medidas terapêuticas habituais, enfatizando o papel da biologia molecular para a terapia-alvo.

Relato de Caso

Menina de 9 meses com dermatite perianal desde os 3 meses de vida, foi submetida a múltiplos tratamentos com corticoides e antifúngicos tópicos, sem resolução. Devido à persistência, levantou-se a hipótese de Alergia à Proteína do Leite de Vaca, sendo instituída restrição dietética, que se mostrou ineficaz. Evoluiu com otite média de repetição tratada com diversos esquemas de antibioticoterapia. Paralelamente, passou também a apresentar lesões de pele em regiões de dobras (axilas e cervical) e couro cabeludo. Aos 8 meses, surgiu uma proptose ocular à esquerda de progressão rápida, sendo encaminhada a um centro de referência. Na admissão, apresentava lesões eczematosas e crostosas em pavilhão auricular bilateral, regiões de genitália, couro cabeludo e dobras, além de proptose ocular à esquerda com assimetria facial e lesão ulcerada com aumento do volume em palato (Figura 1).

A ressonância magnética demonstrou lesão expansiva óssea na asa maior do esfenoide esquerdo, medindo aproximadamente $3,2 \times 2,9 \times 2,9$ cm, com realce ao contraste e efeito compressivo sobre as estruturas orbitárias adjacentes, determinando proptose ocular (Figura 2). O exame anatomopatológico e imunohistoquímico confirmou o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. A avaliação por PET-CT identificou lesões

Figura 1. (A) Lesões eczematosas descamativas em genitália; (B) Lesões papulares em conduto auditivo com presença de otorréia e lesões de dermatite seborreica em couro cabeludo; (C) Lesão ulcerada em palato; (D) Proptose ocular.



líticas hipermetabólicas em múltiplos ossos craniofaciais, além de captação em linfonodos cervicais e regiões cutâneas, configurando acometimento multissistêmico. A análise molecular demonstrou a presença da mutação BRAF V600E.

A criança recebeu tratamento conforme protocolo HCL-IV, com uso de vimblastina associada a prednisona, com regressão da proptose ocular e melhora das lesões cutâneas. Entretanto, ao longo da evolução, a paciente apresentou recorrência das manifestações cutâneas e otológicas durante tentativas de redução das doses do corticosteroide.

Eventualmente evoluiu com progressão clínica, sendo necessário escalonamento terapêutico

para esquema de segunda linha com citarabina, vincristina, metotrexato e 6-mercaptopurina, com melhora parcial. Somente após associação do vemurafenib, um inibidor da quinase BRAF, foi observada melhora clínica, com regressão das lesões cutâneas, otorreia e resolução da lesão óssea orbitária, sendo possível a retirada do corticosteroide (Figura 3).

Discussão

A Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) é um desafio diagnóstico na prática pediátrica visto sua variabilidade de apresentação. O quadro clínico não se limita a formas clássicas com exoftalmia, diabetes insípido e lesões

Figura 2. RM das órbitas pré-tratamento: (A) T1 axial sem contraste venoso demonstrando espessamento difuso ósseo da asa maior do esfenóide à esquerda (*); (B) T1 axial com contraste, intensa impregnação pelo gadolínio na lesão óssea e no componente de partes moles extraósseo no interior da cavidade orbitária, ocasionando proptose ocular, além de componente nas partes moles peripalpebrais (cabeça de seta) e realce anormal do músculo Temporal (seta); (C) coronal T2 STIR e (D) coronal T1 pós-contraste evidenciando o volumoso componente tumoral intraorbitário, estreitando o cone orbitário.

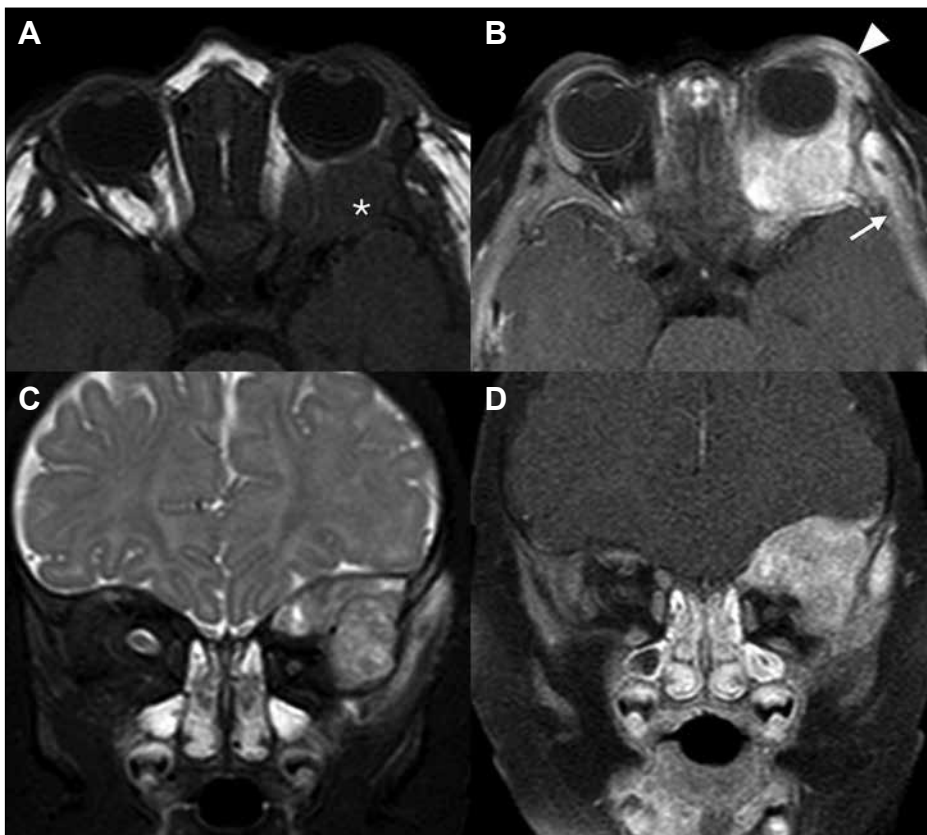


Figura 3. RM das órbitas pós-tratamento: (A) T1 axial sem contraste; (B) axial T2 STIR e (C) T1 axial com contraste venoso, demonstrando desaparecimento da lesão tumoral óssea e extraóssea, com retorno praticamente da morfologia normal da asa maior do esfenóide à esquerda (seta)



ósseas líticas, podendo variar desde quadros mais indolentes, com acometimento cutâneo ou lesão óssea isolada, até doença multissistêmica grave.^{4,5} A classificação atual é baseada na extensão da doença ao diagnóstico, ou seja, sistema único ou multissistêmico, com ou sem envolvimento de órgãos de risco (baço, fígado e/ou medula óssea).¹

O presente caso ilustra o caráter mimetizador da HCL, sobretudo em lactentes, cujas manifestações iniciais frequentemente simulam condições benignas comuns, como dermatite seborreica, dermatite de fraldas e otites médias de repetição. A ausência de resposta ao manejo habitual dessas condições deve ser reconhecida pelo pediatra como um sinal de alerta, orientando a ampliação da hipótese diagnóstica e impondo investigação criteriosa e oportuna. O diagnóstico precoce permanece determinante para a redução da morbimortalidade associada às formas graves e multissistêmicas da doença.

O tratamento clássico da HCL multissistêmica baseia-se na combinação de vimblastina e prednisona, com sobrevida global e livre de eventos em 10 anos de 49% e 79%, respectivamente.⁷ Nos casos refratários, recorre-se habitualmente à quimioterapia de segunda linha de alta toxicidade, com regimes contendo citarabina, vincristina ou cladribina, ou ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.¹

No presente caso, a primeira e segunda linha de quimioterapia demonstraram eficácia limitada, evidenciando o perfil de resistência que caracteriza um subgrupo biologicamente distinto da doença.

A mutação BRAF V600E é reconhecida como um dos principais determinantes de pior prognóstico e de resistência ao tratamento convencional. Héritier et. al. demonstraram que portadores dessa mutação apresentam probabilidade sete vezes maior de refratariedade à terapia de primeira linha.⁸ Essa mutação promove ativação da via MAPK, conferindo às células neoplásicas maior resistência aos mecanismos de apoptose induzidos pela quimioterapia. A agressividade biológica deste

caso manifestou-se clinicamente pela córtico-dependência, com recidivas das lesões cutâneas e da otorreia a cada tentativa de desmame da medicação. Diante da refratariedade, optou-se pelo escalonamento para terapia-alvo com o inibidor de BRAF, vemurafenibe. A resposta foi expressiva, com regressão da proptose e controle da otorreia e dermatite, corroborando a literatura atual, que aponta os inibidores de BRAF como essenciais no manejo de pacientes com HCL multissistêmica BRAF-positiva refratária ao tratamento clássico.^{3,9} Este caso reforça que a investigação molecular não é meramente complementar, mas mandatória na avaliação de todo paciente com HCL multissistêmica.

A medicina de precisão tem modificado o tratamento oncológico ao consolidar a importância de estratégias terapêuticas individualizadas. As terapias-alvo, em muitos casos, apresentam maior eficácia que esquemas citotóxicos clássicos, mas permanecem limitadas pelo alto custo e pela restrição de acesso. Por isso, no manejo do câncer infantil, incluindo as HCL, a melhor estratégia ainda é assegurar o básico bem feito: reconhecimento precoce, diagnóstico oportuno e intervenção adequada, com impacto direto no custo, sofrimento e prognóstico.

Referências

1. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr.* 2019 Dec;15(6):536-545.
2. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 2018 Aug 30;379(9):856-868.
3. Sconocchia T, Foßelteder J, Sconocchia G, Reinisch A. Langerhans cell histiocytosis: current advances in molecular pathogenesis. *Front Immunol.* 2023 Oct 26;14:1275085.
4. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2020 Apr 16;135(16):1319-1331.
5. McKinney RA, Wang G. Langerhans Cell Histiocytosis and Other Histiocytic Lesions. *Head Neck Pathol.* 2025 Feb 25;19(1):26.
6. Astigarraga I, García-Obregón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, Rodríguez-Vigil Iturrate C, et al. Langerhans cell histiocytosis: Update

- on prognostic factors and stratified treatments. *Anales de Pediatría*, v. 97, n. 2, p. 137.e1-137.e12, 2022.
7. Gaspari S, Di Ruscio V, Stocchi F, Carta R, Becilli M, De Ioris MA. Case Report: Early Association of Vemurafenib to Standard Chemotherapy in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in a Newborn: Taking a Chance for a Better Outcome? *Front. Oncol.*, 12 December 2021, 11:794498.
 8. Hérítier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraitag S, Boudjemaa S, et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans Cell Histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol.*, 2016;34(25):3023–3030.
 9. Hutter, C.; Minkow, M. Langerhans Cell Histiocytosis, myths and facts. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 68, n. S4, e29124, 2021.