



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Uma causa incomum de tumefacção mandibular e diagnóstico diferencial

António Maria Sampaio Mesquita

JUNHO'2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Uma causa incomum de tumefacção mandibular e diagnóstico diferencial

António Maria Sampaio Mesquita

Orientado por:

Dr. Paulo Oom

JUNHO'2018

Resumo

Uma tumefacção mandibular é uma apresentação inespecífica que pode ter inúmeras etiologias. Aqui é apresentado um caso de etiologia incomum numa adolescente de 17 anos que, para o diagnóstico diferencial, necessitou de articulação entre várias especialidades médicas e integração de conhecimentos de diversas áreas da Medicina. Com a atribuição inicial de diagnóstico de abscesso dentário e instauração de antibioterapia dirigida, observou-se agravamento, com aumento das dimensões da massa até atingir 6 cm de maior eixo e com surgimento de dor associada, o que motivou internamento no Hospital Beatriz Ângelo (Loures, Portugal) para esclarecimento etiológico. São aqui discutidas as diferentes etiologias que devem ser consideradas no estudo da natureza de uma tumefacção mandibular com estas características, incluindo infecção odontogénica, osteomielite, formação cística, crescimento celular benigno, neoplasia maligna ou metastização de tumor primário à distância.

Abstract

A mandibular swelling is a non-specific presentation that may have several etiologies. Here is presented a case of unusual etiology in a 17-year-old girl that, in order to create a differential diagnosis, required articulation between several medical specialties and integration of knowledge from diverse areas of Medicine. With the initial assignment of the diagnosis of dental abscess and establishment of tooth infection-directed antibiotic therapy, a worsening was observed, with increase of the mass's dimensions until reaching 6 cm of greater axis and with associated pain, which motivated hospitalization in Hospital Beatriz Ângelo (Loures, Portugal) for etiological clarification. Here are discussed the different etiologies that should be taken into account in the study of the nature of a mandibular swelling with these characteristics, including odontogenic infection, osteomyelitis, cystic formation, benign cell growth, malignant neoplasm or metastasis from a distant primary tumor.

Palavras-chave: tumefacção mandibular; actinomicose; osteomielite; diagnóstico diferencial

Keywords: mandibular swelling; actinomycosis; osteomyelitis; differential diagnosis

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução	3
Apresentação do caso.....	3
Discussão.....	6
Actinomicose	6
Infecção odontogénica e dos espaços fasciais.....	12
Osteomielite.....	13
Tuberculose.....	18
Cistos odontogénicos ou não-odontogénicos	22
Neoplasia	23
Referências.....	34

Introdução

Uma tumefação mandibular é um sinal muito inespecífico de patologia maxilofacial que pode ter inúmeras causas, entre os quais infecção odontogénica, osteomielite, formação cística, crescimento celular benigno, neoplasia maligna ou metastização de tumor primário à distância. Neste trabalho é apresentado o caso de uma adolescente que recorreu ao Hospital Beatriz Ângelo por tumefacção acompanhada de dor, sem trismo ou outros sinais sistémicos. O diagnóstico definitivo da etiologia desta massa foi difícil de obter, necessitando de aplicação de vários métodos complementares de diagnóstico, articulação de conhecimentos de áreas muito distintas e avaliação e intervenção por parte de diversas especialidades médicas.

Além da apresentação deste caso, são apresentadas as causas consideradas no diagnóstico diferencial, procedendo-se a uma breve revisão das principais características fisiopatológicas e da apresentação clínica de cada uma dessas patologias.

Apresentação do caso

L.R.S.M., sexo feminino, 16 anos, caucasiana, aparentemente saudável até cerca de 3 meses antes do internamento, quando surgiu com tumefacção mandibular à esquerda, não dolorosa, com dimensões de cerca de 2 cm. Ao fim de 15 dias de evolução com aumento ligeiro das dimensões da lesão, recorreu ao Centro de Saúde, onde foi feito o diagnóstico de abscesso dentário, tendo sido medicada com amoxicilina oral que cumpriu durante 8 dias. Observou-se uma melhoria transitória, seguida de agravamento posterior ao fim do ciclo de antibioterapia, tendo sido novamente prescrita antibioterapia com amoxicilina, que cumpriu durante apenas 5 dias, sem melhoria. Ao longo de todo o período desde o surgimento da tumefacção, manteve-se sempre apirética, sem odontalgia, anorexia ou perda ponderal.

Por aumento do volume da tumefacção e evolução de uma semana de queixas álgicas significativas, recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital Beatriz Ângelo. À admissão, apresentava-se com estado geral conservado, apirética, corada e hidratada. Ao exame objectivo, salientava-se uma tumefacção na face, ocupando o ângulo da mandíbula, de bordos livres e consistência pétreia, sem eritema ou aumento da temperatura, dolorosa ao toque, aderente aos planos profundos e com cerca de 6 cm de maior eixo. À observação da orofaringe, não apresentava trismo importante, abscessos da

mucosa jugal aparentes ou cáries dentárias. À avaliação de outros sistemas orgânicos não apresentava sinais de dificuldade respiratória, sinais meníngeos, sinais de discrasia hemorrágica, lesões cutâneas, adenopatias ou quaisquer outras alterações.

Analiticamente apresentava valores de hemoglobina no intervalo normal (12 g/dL) e aumento discreto dos parâmetros inflamatórios: ligeira leucocitose ($12,410 \times 10^9/L$) com neutrofilia (69%), proteína C-Reactiva (PCR) de 1,02 mg/dL e velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) de 38 mm/h. À radiografia torácica não se detectaram quaisquer alterações.

Realizou, então, ecografia de partes moles que detectou aspectos ecográficos sugestivos de miosite do masséter esquerdo, com irregularidade cortical da mandíbula esquerda e áreas hipocogénicas intraósseas, com a possibilidade de traduzir processo de osteomielite com áreas abcedadas.

Decidiu-se internamento na enfermaria de Pediatria para investigação etiológica com avaliação multidisciplinar pela Oncologia, ORL e Cirurgia Pediátrica, e cumprimento de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico (875+125 mg de 12/12h) e clindamicina (450 mg de 8/8h) por via endovenosa. Durante o internamento permaneceu sempre apirética. A tumefacção mandibular apresentou, numa fase inicial, uma discreta redução das dimensões, mantendo-se posteriormente estacionária e sem queixas álgicas associadas.

Realizou Tomografia Computorizada (TC) da face e pescoço com contraste, que detectou lesão muscular e óssea, com aumento das dimensões do masséter esquerdo associado a área cística/necrótica visível e com áreas de erosão óssea e reacção periosteal. Com base nos aspectos descritos consideraram-se as possibilidades de infecção óssea e infecção muscular com abscesso do masséter, ponderando-se um quadro subagudo, incluindo infecção granulomatosa. Não foi possível, ainda assim, excluir-se processo neofornativo com origem no músculo.

Dada a inconclusividade do exame, decidiu-se realizar Ressonância Magnética (RM) com contraste, que não foi capaz de fornecer detalhes mais específicos quanto à etiologia, não podendo igualmente excluir osteomielite ou lesão de natureza neoplásica (sarcomatosa ou linfoproliferativa extra-nodal). Optou-se, então, por proceder a citologia aspirativa da lesão, que teve resultado inconclusivo, tendo-se optado por realizar seguidamente biópsia ecoguiada sob sedação, que não detectou granulomas ou agentes

infecciosos e revelou apenas infiltrado inflamatório multifocal, linfoplasmocitário com eosinófilos e ausência lesões de vasculite. Também a análise microbiológica se revelou negativa.

Decidiu-se, então, realizar excisão do terceiro molar (dente do siso) da mandíbula esquerda e biópsia óssea e do masséter por via cirúrgica. As amostras foram enviadas para exame anatomopatológico e bacteriológico, tendo a análise histológica detectado apenas focos de necrose nos fragmentos ósseos e infiltrado inflamatório no tecido muscular e mucoso, sem alterações mais específicas. Por sua vez, o exame directo gram e Ziehl-Neelsen e a pesquisa por *polymerase chain reaction* de bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas, micobactérias e fungos foram negativos. Também a hemocultura não revelou presença de qualquer microrganismo patogénico, e o estudo morfológico do sangue periférico, doseamento de imunoglobulinas e electroforese de proteínas não apresentaram alterações. Já o IGRA, pelo contrário, revelou-se positivo, sugerindo presença de infecção tuberculosa. No entanto, ao fim de pouco mais de uma semana, foi detectada na cultura em meio anaeróbio a presença da bactéria *Actinomyces odontolyticus*, estabelecendo o diagnóstico definitivo de actinomicose mandibular.

Com este diagnóstico e após 6 semanas de internamento e de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico e clindamicina por via endovenosa, teve alta, com indicação para manter terapêutica apenas com clindamicina por via oral (450 mg de 8/8h) durante mais 6 meses e com orientação para acompanhamento em Consulta Externa de Pediatria. À data, apresentava melhoria analítica, com normalização dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente descida dos valores da contagem de leucócitos ($8,360 \times 10^9/L$), da PCR (0,13 mg/dL) e da VS (9 mm/h). Também já não tinha queixas álgicas e a tumefacção mandibular apresentava limites menos definidos e dimensões menores.

Ao fim de 6 meses de antibioterapia e sem intercorrências, apresentava, na Consulta Externa, resolução completa da infecção, com recuperação da simetria facial e sem alteração funcional.

Discussão

A tumefacção facial em pacientes pediátricos é um problema clínico comum com diversas causas e pode ser classificada de acordo com a gravidade e apresentação clínica.^[1]

Perante a apresentação inicial de uma tumefacção mandibular destas características, foram várias as hipóteses diagnósticas consideradas. De facto, dada a ausência de sinais ou sintomas e de achados específicos à avaliação analítica e aos exames de imagem, até à detecção de *Actinomyces odontolyticus* na cultura das amostras das biópsias ósseas e musculares, foi necessário um conhecimento vasto sobre os mais variados processos fisiopatológicos de possível apresentação nesta localização e com estas características. Com efeito, foi essencial não descurar qualquer hipótese etiológica e respectivos métodos complementares específicos, de modo a garantir um diagnóstico correcto e um tratamento eficaz.

As hipóteses etiológicas ponderadas podem ser agrupadas, de um modo geral, em processos infeccioso (de causa bacteriana, incluindo granulomatosa, ou fúngica), neoplásico e cístico.

De seguida, é revista a literatura sobre infecção por *Actinomyces*, um reconhecido agente causador infecções da região da face e pescoço que é, no entanto, relativamente incomum na prática clínica. Posteriormente, resumem-se as principais características das hipóteses propostas no caso descrito, focando principalmente os factores a favor de cada uma e que justificam porque têm de ser tidas em consideração no diagnóstico diferencial.

Actinomicose

A actinomicose é uma infecção bacteriana invasiva, causada por *Actinomyces*, microrganismos que, por se assemelharem tanto a bactérias como a fungos, são reconhecidos como organismos de transição entre os dois grupos.^[2, 3] No entanto, a maioria das características das *Actinomyces* indicam que são, de facto, bactérias. São bacilos gram-positivos anaeróbios estritos ou facultativos, em contraste com os fungos patogénicos, que são uniformemente aeróbios. Mais ainda, as *Actinomyces* não contêm esteróis na parede celular e são sensíveis a antibióticos.^[3]

A infecção actinomicótica é, geralmente, considerada uma doença incomum a nível global; no entanto, não há dados disponíveis sobre as taxas de prevalência actual.^[4] Afecta

indivíduos de todas as idades, apesar de os casos pediátricos serem muito menos frequentes que os casos em adultos, entre os quais a doença é mais prevalente em homens.^[4] Além do sexo masculino, são considerados factores predisponentes diabetes *mellitus*, pobre higiene oral, tabagismo, alcoolismo e má nutrição.^[2] Além de ser do sexo feminino, a doente apresentada não era diabética nem apresentava sinais de má nutrição nem de má higiene oral, e negava hábitos tabágicos e etanólicos. Porém, é normal a erupção dos terceiros molares a partir da adolescência, o que é uma porta de entrada comum para agentes infecciosos.

A actinomicose tem diversas formas de apresentação clínica, consoante o local anatómico afectado.^[2] A apresentação típica é de doença granulomatosa indolente e lentamente progressiva, que produz abscessos e tractos fistulosos, e que pode ser categorizada, de acordo com o local do corpo afectado, em cervicofacial, torácica ou abdominopélvica.^[3, 4] No entanto, também estão descritas formas incomuns de apresentação, o que representa um desafio diagnóstico: raramente, pode surgir como actinomicose cutânea, doença músculo-esquelética, pericardite, infecção do SNC ou doença disseminada.^[4]

A forma clínica mais frequente é a actinomicose cervicofacial, sendo a manifestação mais comum, verificada no caso descrito e ocorrendo em mais de metade dos casos, o *lumpy jaw syndrome*. Associa-se a infecção odontogénica e foi diagnosticado no caso em estudo através de cultura das amostras de biópsia. Normalmente envolve tecidos em torno do maxilar superior e da mandíbula, incluindo o próprio osso mandibular em aproximadamente 50% dos casos, a região geniana/parotídea em 15%, a região mentoniana em 15% e a região sob o ramo e o ângulo da mandíbula em 10%. Mais raramente, também a articulação temporomandibular pode estar envolvida.^[2] Assume-se que a predominância mandibular da doença se deve à vascularização relativamente pobre do osso cortical na mandíbula, mecanismo semelhante ao que predispõe o mesmo osso à osteomielite e à osteorradionecrose, como será referido mais adiante.^[3]

O principal agente causador de actinomicose cervicofacial é *Actinomyces israelii*. No entanto, várias outras espécies, como *Actinomyces odontolyticus*, identificada neste caso, são comumente identificadas.^[3] As *Actinomyces spp.* são maioritariamente pertencentes à flora comensal da orofaringe, tracto gastrointestinal e tracto urogenital.^[2] Com efeito, o género *Actinomyces* é dos mais predominantes na cavidade oral, estando presente desde idade precoce, sendo que mais de 90% das pessoas tem colonização da orofaringe a partir dos 12 meses de idade e para o resto da vida.^[4] A placa dentária é o *habitat* principal

destas bactérias, pelo que, como referido, a má higiene oral (cáries dentárias, gengivite, infecção em dentes permanentes em erupção), o fumo de tabaco e o abuso de álcool são vistos factores de risco importantes. Outros locais onde as *Actinomyces* são particularmente prevalentes são os sulcos gengivais, as criptas amigdalinas e as bolsas periodontais, assim como as cavidades das cáries dentárias e os canais radiculares criados para tratamento endodôntico. Consequentemente, a actinomicose é considerada uma infecção endógena.^[2] Ainda assim, é possível não haver história recente de procedimentos dentários ou periodontite e não se encontrar o ponto de entrada do microrganismo.^[5]

O desenvolvimento da infecção depende, então, da migração dos microrganismos através dos planos teciduais e invasão de estruturas profundas como consequência de uma quebra das barreiras mucosas. Essa quebra pode ser causada por trauma, cirurgia ou infecção pré-existente.^[3] Assim, extracção dentária, infecção dentária, fractura da mandíbula, cirurgia oral e bolsas periodontais profundas podem servir como pontos de entrada para uma infecção que progride por extensão directa para os tecidos adjacentes, levando à formação de um abscesso com ou sem fístula.^[3, 5] No entanto, nenhum destes foi identificado no caso descrito. Por outro lado, ao contrário de outras infecções, a actinomicose não segue os planos anatómicos comuns, mas atravessa-os; à medida que a infecção dos tecidos moles progride, pode haver esporadicamente envolvimento do osso com osteomielite secundária à infecção primária, como se verificou neste caso.^[3] Por fim, a actinomicose cervicofacial pode ainda levar a disseminação para órgãos distantes, incluindo cérebro, pulmões e tubo digestivo.^[2]

Uma vez que as *Actinomyces spp.* estão presentes na flora comensal, as infecções são muitas vezes polimicrobianas e só uma minoria destas são actinomicoses clássicas.^[4] Além do facto de não produzirem exotoxinas clássicas nem enzimas decompositoras de tecido (hialuronidasas), pouco se sabe sobre os factores de virulência das *Actinomyces*, pelo que se considera que essa associação a outras bactérias potencia a sua capacidade invasiva relativamente baixa e contribui para o início e o desenvolvimento da infecção ao inibir as defesas do hospedeiro e reduzir a tensão de oxigénio.^[2-4] Assim, dependem do auxílio de flora bacteriana acompanhante para alcançar patogenicidade e escapar à remoção pelo sistema imunitário do hospedeiro, causando, então, lesão crónica.^[3, 4] O papel da imunossupressão não é claro, e a maior parte dos casos reportados de actinomicose foram descritos em indivíduos imunocompetentes.^[5]

A doença é caracterizada por um largo espectro de sinais e sintomas inespecíficos, como edema, tosse, febrícula e perda de peso, e aumento dos parâmetros inflamatórios,

mas a apresentação mais comum é a formação de um ou múltiplos abscessos.^[4, 5] Estes apresentam-se tipicamente como uma massa dura e indolor lentamente progressiva que pode desenvolver trajectos fistulosos à superfície da pele ou da mucosa oral e apresentar um exsudado típico espesso e amarelo.^[2] Em fases avançadas, pode haver dor e trismo associados à infiltração dos músculos mastigadores, sendo que, no caso em discussão, apenas o primeiro se verificou. A presença de febre é variável, a adenopatia regional é rara e o envolvimento do osso é observado em 10% dos casos.^[2] Apesar de a doença ser normalmente crónica com curso indolente, pode também surgir de forma aguda supurativa, mais frequentemente febril e dolorosa.^[2, 5]

Como se verificou neste caso e tal como referido na literatura, um diagnóstico clínico pode ser difícil devido à ausência de dor e à natureza inespecífica dos sinais e sintomas, o que não só adia a procura de tratamento médico da parte dos doentes, como faz com que a causa não seja normalmente reconhecida à apresentação.^[3, 4] A apresentação clínica é regularmente interpretada como outra doença infecciosa, como tuberculose, abscesso piogénico ou como tumor maligno, dada a apresentação como massa fibrótica crescente que se propaga através dos planos anatómicos.^[4, 5]

Com efeito, na maioria dos casos, a actinomicose não é considerada no diagnóstico diferencial à admissão e a duração média entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é de 1 mês.^[5] No entanto, qualquer massa não identificada, edema facial ou infecção persistente, principalmente após terapia endodôntica ou extracção dentária, independentemente do historial não-traumático, é sugestivo de actinomicose. Aliás, o diagnóstico desta infecção deve ser activamente tentado em quaisquer infecções orais persistentes, uma vez que a actinomicose progressiva tem elevada probabilidade de causar consequências graves se não diagnosticada. É razoável assumir que o diagnóstico precoce pode melhorar significativamente o resultado.^[3]

A identificação bacteriológica de *Actinomyces* num local normalmente estéril confirma o diagnóstico de actinomicose. No entanto, o isolamento e a identificação destas bactérias acontecem em menos de metade dos casos e a actinomicose acaba por ser certamente sub-reportada devido à quantidade de problemas associados à cultura destes organismos. Como sucedeu neste caso, a taxa de insucesso das culturas é alta, e tal pode ser devido a terapia antibiótica prévia iniciada empiricamente para infecções persistentes, por inibição do crescimento de *Actinomyces* por microrganismos concomitantes e/ou contaminantes, ou por condições inadequadas de cultura e/ou incubação demasiado curta.^[2, 3]

Devido ao carácter microaerofílico ou anaeróbio das *Actinomyces*, devem aplicar-se condições de crescimento anaeróbio para o isolamento primário e, uma vez que o crescimento destas bactérias é lento – aparece apenas ao fim de pelo menos 5 dias, podendo levar 15-20 dias a surgir –, é necessária uma incubação de pelo menos 10 dias antes de se concluir que a cultura foi negativa. Assim, tal como feito neste caso, a equipa médica deve indicar ao laboratório a suspeição de actinomicose para assegurar o manuseamento das amostras e a cultura em meio e atmosfera apropriados, durante um período também adequado.^[2]

No entanto, é importante salientar que a identificação de *Actinomyces* na mucosa oral, local onde fazem parte da flora comensal e são muitas vezes isoladas em conjunto com outras bactérias comensais comuns, não tem grande relevância clínica na ausência de características histológicas específicas ou de uma síndrome clínica típica.^[2] Isto salienta a importância da combinação de análise histológica com a investigação microbiológica; todavia, no caso aqui reportado, o diagnóstico foi conseguido exclusivamente através de cultura das biópsias cirúrgicas.

Porém, de um modo geral, o diagnóstico é histológico e, para tal, é necessário que estejam presentes na amostra de pus ou tecido de biópsia grânulos sulfurosos, estruturas características desta infecção granulomatosa crónica.^[2] São pequenos aglomerados assim denominados devido à sua coloração amarela que no exame histopatológico são esmagados, corados pelo método gram e vistos em microscopia, revelando filamentos ramificados gram-positivos que formam estruturas segmentares estabilizadas por um complexo de proteína-polissacárido que fornece resistência à eliminação fagocítica *in vivo*, e que estão rodeados por células inflamatórias, principalmente neutrófilos polimorfonucleados.^[2, 4] No entanto, e apesar do seu grande valor diagnóstico quando presentes, estes nem sempre se detectam nas amostras colhidas.^[4] Ainda assim, tanto a análise anatomopatológica como a coloração gram são geralmente mais sensíveis que a cultura, principalmente se tiver sido feita antibioterapia prévia.^[2] Deste modo, o *gold standard* para o diagnóstico de actinomicose cervicofacial é o exame histológico e a cultura bacteriana de um abcesso ou de um osso, no caso de suspeita de osteomielite. Neste tipo de infecção, sendo comum a prescrição de antimicrobianos antes da cirurgia, são frequentes os resultados falsos negativos nas culturas. Por isso mesmo, independentemente dos resultados das culturas biológicas ou do resultado da patologia, as *Actinomyces spp.* são sempre alvo de terapia antimicrobiana.^[2]

Dada a dificuldade de diagnóstico com base na apresentação clínica ou na identificação directa e/ou isolamento do organismo infectante, têm sido desenvolvidos ensaios serológicos para detecção de *Actinomyces spp.*, como sondas de hibridação de ácidos nucleicos e *polymerase chain reaction* para identificação rápida e precisa. Estes precisam ainda de ser melhorados antes de serem clinicamente úteis.^[2, 3]

Os exames de imagem também não costumam contribuir para o diagnóstico etiológico. A TC e a RM apenas podem mostrar um envolvimento inespecífico da pele e tecidos moles, mas são úteis para avaliar o envolvimento ósseo. No caso de osteomielite crónica, a osteólise é comum, com possível visualização de reacção periosteal (formação de tecido ósseo de novo, em resposta à lesão) e gás intralesional.^[2]

Após a obtenção de um diagnóstico seguro, recomenda-se o tratamento vigoroso da actinomicose, que passa tradicionalmente por ciclos longos de antibioterapia com possível necessidade de remoção cirúrgica do foco de infecção.^[3] No geral, a resistência a fármacos não é considerada um problema na actinomicose, pelo que o teste de susceptibilidade a antibióticos também não tem grande relevância.^[2, 4] De facto, as *Actinomyces spp.* são normalmente extremamente susceptíveis a beta-lactâmicos, especialmente a penicilina G ou amoxicilina. Consequentemente, estes são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da actinomicose, sendo administrados em ciclos prolongados. Também os macrólidos têm sido usados como alternativa de sucesso.^[2] Como as *Actinomyces spp.* não produzem beta-lactamases, não é útil combinar amoxicilina com inibidores das beta-lactamases como o ácido clavulânico, excepto em caso de infecção polimicrobiana. É importante ressaltar que são intrinsecamente resistentes ao metronidazol.^[4] Por fim, em casos com envolvimento ósseo, dado que a penetração dos beta-lactâmicos no osso é baixa, uma alternativa aceitável inclui clindamicina, que tem uma maior penetração óssea.^[2]

Como dito, tem-se considerado que é necessária uma terapia antibiótica de longa duração com altas doses devido à lenta taxa de lise das espécies de *Actinomyces* em comparação com a maioria das outras bactérias e à elevada recorrência da doença, com o tratamento a poder estender-se por 1 ano ou mais.^[3-5] No entanto, existe actualmente a noção de que tal pode não ser necessário, pelo que a tendência tem sido ajustar a medicação com base nas necessidades individuais de tratamento. O mesmo é válido para a cirurgia, que era usada rotineiramente no tratamento de lesões actinomicóticas; hoje, a tendência é limitar os procedimentos invasivos e optar por um regime de antibioterapia.

Enquanto o tratamento de abscessos costuma implicar drenagem, a ressecção cirúrgica é indicada em casos de lesões necróticas extensas ou de falha da antibioterapia.^[4, 5] Pode ser ainda preciso proceder à marsupialização de trajectos fistulosos crónicos e o tratamento de cáries dentárias e/ou abscessos apicais é essencial, muitas vezes implicando excisões dentárias.^[2]

Dada a natureza enganadora da doença, muitos doentes recebem terapia empírica que, como explicado, pode contribuir para o subdiagnóstico de actinomicose. Ainda assim, a esta pode melhorar os resultados devido à normal susceptibilidade da *Actinomyces* a muitos antibióticos usados como primeira linha. O prognóstico também se mostrou muito melhor em doentes tratados desde cedo, em oposição aos casos não tratados e com atraso no diagnóstico.^[5]

Infecção odontogénica e dos espaços fasciais

Como referido anteriormente, as *Actinomyces spp.* são comensais na mucosa oral e estão associadas à placa dentária, pelo que a actinomicose é uma infecção geralmente odontogénica, isto é, com origem na dentição. O grupo das infecções odontogénicas inclui cárie dentária, pulpíte, abscesso periapical, gengivite, doença periodontal e infecções dos espaços mais profundos.^[6]

Com efeito, as principais infecções odontogénicas envolvem espaços fasciais que estão em associação directa com o complexo dentoalveolar.^[7] Tendem a espalhar-se ao longo das estruturas deste complexo composto pelos dentes e tecidos gengivais e ósseos adjacentes através dos trajectos de menor resistência,^[6, 7] apesar de, em situações específicas como a da actinomicose, poder haver extensão através desses planos.^[3] No caso das infecções dentoalveolares que aumentam o volume do inóculo e se propagam a partir da dentição, a propagação verifica-se geralmente através do osso medular alveolar, que exhibe a menor resistência estrutural^[7] e vascularização mais pobre,^[3] o que predispõe à proliferação de bactérias anaeróbias como a *Actinomyces*. Assim, o pus acumulado geralmente perfura o osso no local onde é mais fino e mais fraco antes de se estender para as áreas periapicais ou espaços fasciais mais profundos.^[6]

Respeitando o princípio de extensão através dos trajectos de menor resistência, as várias barreiras anatómicas de osso, músculo e aponevroses determinam as vias de disseminação, a extensão e as manifestações clínicas de muitas infecções orofaciais de

origem odontogénica. Entre as camadas fasciais normalmente ligadas por um tecido conjuntivo laxo formam-se, então, espaços fasciais que podem ser locais de infecção, caso haja ruptura das barreiras por um processo infeccioso. Esses espaços comunicam entre si com vários potenciais trajectos de propagação de uns para outros.^[6] Existem, assim, padrões previsíveis de disseminação das infecções com base na anatomia regional, que influenciam, naturalmente, a apresentação clínica da infecção dos tecidos moles.^[7]

Os espaços fasciais envolvidos nas infecções odontogénicas podem ser directamente contíguos à fonte dentoalveolar ou, em vez disso, estar conectados indirectamente através de um espaço primário.^[7] Existem vários espaços em redor da face que podem estar envolvidos: espaços mastigadores, bucais, caninos e parotídeos.^[6]

A infecção do espaço mastigador começa com maior frequência em torno dos dentes molares, particularmente dos terceiros molares (dentes do siso), como aconteceu no caso descrito.^[6, 7] Clinicamente, as marcas da infecção do espaço mastigador são dor na área do corpo ou ramo da mandíbula que, na doente apresentada, surgiu numa fase já avançada, com mais de um mês de evolução, e trismo, que não se verificou neste caso. Nas infecções típicas dos espaços mastigadores, a tumefacção pode não ser proeminente, especialmente no compartimento massetérico, uma vez que a infecção é profunda e em grandes massas musculares, atenuando a aparência clínica. Porém, está caracteristicamente presente e tende a ser forte e endurecida nos casos de actinomicose cervicofacial e osteomielite mandibular, etiologia que acabou por ser confirmada por cultura das biópsias cirúrgicas.^[6]

As bactérias que mais frequentemente causam infecções odontogénicas são, normalmente cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*, e bacilos gram-negativos, como *Bacteroides* e *Prevotella*, sendo geralmente processos polimicrobianos com presença concomitante de aeróbios e anaeróbios.^[8] Por conseguinte, de um modo geral, este tipo de infecções é bastante sensível aos antibióticos beta-lactâmicos^[8], motivo pelo qual se instaurou antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico. A clindamicina foi, naturalmente, adicionada ao esquema terapêutico para proporcionar cobertura dos bacilos gram-negativos anaeróbios.

Osteomielite

A osteomielite é um processo inflamatório que causa destruição do osso. Tem início na porção medular do osso e pode estender-se ao osso cortical e ao perióstio. Pode ter

várias causas, sendo a infecção uma delas.^[9] Com efeito, a osteomielite infecciosa pode ser provocada por uma grande variedade de bactérias (incluindo micobactérias) e fungos, ou até mesmo por vírus, e pode desenvolver-se, como referido, por disseminação a partir de tecidos contíguos infectados, mas também por disseminação hematogénea ou por inoculação direta de microrganismos no osso na sequência de trauma ou cirurgia. A extensão da doença também é variável, podendo ser vasta ou localizada.^[10, 11]

A osteomielite de origem odontogénica é localizada, de origem contígua e geralmente de etiologia bacteriana. No osso, o processo inflamatório causa estase vascular, diminuindo o suprimento de nutrientes e provocando osteonecrose. A estase interfere no recrutamento de leucócitos, comprometendo ainda mais a capacidade de montar uma resposta imunológica adequada. Por outro lado, a falta de fluxo sanguíneo e a diminuição do oxigénio disponível estimulam o crescimento bacteriano anaeróbio.^[9] A mandíbula é muito mais susceptível à osteomielite que o maxilar superior, principalmente porque as placas corticais da mandíbula são finas e os tecidos medulares têm suprimento vascular relativamente pobre, como referido anteriormente.^[6]

Além da classificação com base na origem (contígua ou hematogénea), a osteomielite pode também ser categorizada, pela sua duração, em aguda ou crónica.^[9-11] É considerada aguda quando tem duração inferior a 4 semanas e crónica quando excede esse período.^[9] No caso apresentado, considerou-se crónica com base na persistência dos sintomas por um período superior a um mês, apesar de não haver evidência de que à apresentação inicial, ainda no Centro de Saúde, houvesse já envolvimento ósseo.

Tipicamente, a apresentação clínica da osteomielite aguda consiste em dor intensa profunda, parestesia ou anestesia, trismo e febre intermitente alta, com aumento dos parâmetros inflamatórios nas análises laboratoriais. A parestesia é geralmente secundária ao edema e aumento da pressão no canal alveolar inferior e no nervo.^[9]

A osteomielite crónica, apesar da apresentação mais indolente, é também normalmente precedida por uma fase aguda. Nesses casos, a história clínica revela que a condição está presente há pelo menos 1 mês com sinais e sintomas agudos precedentes, podendo ter sido feita terapêutica antibiótica insuficiente. A insuficiência terapêutica, responsável pela evolução crónica da infecção, pode ser devida a resistência bacteriana, não identificação e/ou alteração do agente etiológico, escolha inapropriada de antibiótico ou dose e/ou duração insuficientes da antibioterapia.^[9]

Clinicamente, na osteomielite crónica, os sintomas são mais vagos e a apresentação é subaguda. Como no caso apresentado, é normal haver tumefacção de crescimento progressivo associada a dor inespecífica, na ausência de sinais e sintomas sistémicos e inflamatórios locais – febre, calafrios, edema local e eritema na proximidade do osso envolvido são raramente vistos.^[11] Podem estar, ainda, presentes parestesia, fístula com drenagem purulenta, exposição não cicatrizada de osso e feridas superficiais de tecido mole.^[9] Também não é incomum que uma infecção óssea secundária seja assintomática.^[10] Todavia, como a classificação em forma aguda ou crónica se baseia somente na duração com o *cut-off* estabelecido em 1 mês, há, naturalmente, uma sobreposição nos sinais e sintomas.^[9]

Raramente, a osteomielite crónica pode manifestar-se *de novo* sem qualquer evidência de um episódio anterior de osteomielite aguda, sendo denominada osteomielite crónica primária. Os pacientes podem ser assintomáticos e o diagnóstico incidental na avaliação radiográfica oral de rotina.^[9]

Uma reconhecida variante clínica de osteomielite crónica é a osteomielite esclerosante focal, que está associada a uma periostite proliferativa. É mais comum em crianças e adultos jovens após infecção periapical do primeiro molar inferior e à radiografia aparece como osso esclerótico com padrão em "casca de cebola", com múltiplas camadas de ossificação adjacentes ao ápice do dente envolvido e paralelas ao eixo do osso desde o córtex até aos tecidos moles.^[6, 9] É uma forma não supurativa de osteomielite, caracterizada por uma tumefacção localizada, dura e não dolorosa sobre a mandíbula, causada mais comumente por actinomicose associada a doença dentária visível ou oculta, ou por osteorradionecrose.^[9] O reconhecimento desta etiologia depende, portanto, de uma apresentação radiográfica específica, não descrita neste caso. No entanto, é possível que, com o estudo imagiológico mais detalhado por parte de um especialista da área e eventual repetição destes, se reunissem todas as características necessárias para atribuição deste diagnóstico específico. No entanto, e apesar de a doente em questão se enquadrar na faixa etária mais comum desta variante de infecção e de ter sido isolado o agente patogénico mais comum, o dente que acabou por ser considerado como a fonte infecciosa foi o terceiro molar, e não o primeiro, como é mais comum.

Um outro tipo específico de infecção óssea crónica é a osteomielite esclerosante difusa, que surge principalmente na mandíbula de mulheres. É um processo infeccioso que é também causado por espécies de *Actinomyces* ou por *Eikenella corrodens* e aparece

radiograficamente com um padrão esclerótico característico. A condição pode ser dolorosa e pode aparecer com osso exposto à cavidade oral com infecção secundária pela flora oral normal.^[9] Mais uma vez, a ausência de evidência do padrão radiográfico específico não permitiu atribuição deste diagnóstico, apesar do isolamento de um dos agentes etiológicos tipicamente causadores desta lesão e do sexo da doente corresponder àquele pelo qual esta variante da infecção tem predileção.

O diagnóstico de osteomielite é inicialmente suspeito por motivos clínicos, sendo de crucial importância a identificação da osteomielite numa fase precoce, de modo a preservar a função e evitar a incapacidade. Para tal, existe uma variedade de ferramentas analíticas, imagiológicas, microbiológicas e anatomopatológicas que devem ser usadas para identificar definitivamente ou descartar de forma conclusiva uma infecção.^[10, 11]

Os exames laboratoriais são úteis na avaliação, mas geralmente não fornecem informações específicas relevantes sobre a etiologia ou a gravidade. A leucocitose pode ser observada na infecção aguda, mas é menos provável que ocorra na infecção crónica, que pode estar também associada a anemia.^[9-11] A determinação da VS é útil para o diagnóstico, servindo como indicador de resposta a infecções por bactérias gram-positivas, mas não tanto por bactérias gram-negativas. Também o doseamento da PCR pode ser importante, especialmente na avaliação de crianças, e a sua alteração ocorre mais precocemente no curso da resposta à infecção bacteriana.^[10]

Relativamente aos exames de imagem, nos estádios iniciais da osteomielite, as radiografias simples, incluindo as panorâmicas, têm valor limitado e não são diagnósticas.^[9, 10] É necessário um período de pelo menos 7 dias para que a perda óssea seja suficiente – aproximadamente 50% – para ser detectada radiograficamente, podendo a infecção não ser aparente durante várias semanas.^[6, 10, 12] Com efeito, quando a infecção óssea se torna visível, as radiografias demonstram uma variedade de anormalidades ósseas adjacentes à fonte odontogénica, nomeadamente perda de trabéculas e radiotransparência, alargamento do espaço do ligamento periodontal e perda da lâmina dura. Em fases posteriores, pode detectar-se um padrão misto radiotransparente e radiopaco, sequestro ósseo e reacção periosteal. Estes achados são, todavia, inespecíficos e podem ser encontrados no contexto de outras patologias, como neoplasia, trauma e necrose avascular.^[10, 12]

Dependendo dos resultados, estudos de imagem avançados, como TC e RM, com excelentes delineamento anatómico do processo infeccioso e resolução do tecido mole circundante podem ser necessários.^[11] A TC é mais sensível que radiografias simples, podendo apresentar alterações ósseas mais precocemente. Permite, como sucedeu no caso descrito, delimitar as margens do processo infeccioso, das erosões corticais e da reacção periosteal de forma mais clara.^[10, 12] No entanto, não é uma modalidade com elevada especificidade, tanto que, no caso apresentado, apesar da visualização de erosão óssea e reacção periosteal, não permitiu distinguir processo infeccioso de causa neoplásica. Por outro lado, a ressonância magnética fornece imagens de alta qualidade do tecido mole em redor da alteração óssea e tem um grau de sensibilidade maior que a TC na detecção de inflamação intramedular.^[10, 12] Por este motivo, é a modalidade de imagem mais eficaz para o diagnóstico precoce da osteomielite aguda. No entanto, pode, devido à alteração do sinal medular pelo processo inflamatório, sobrestimar a extensão da infecção; é, portanto, um exame menos específico que a TC,^[12] o que se confirmou neste caso pela incapacidade de acrescentar detalhes relativos à etiologia da lesão inflamatória.

Sendo a osteomielite uma infecção, a identificação do organismo patogénico causador é considerada o *gold standard*, pois o tipo de organismo e os dados de susceptibilidade *in vitro* associados ajudam a otimizar a terapia médica.^[9, 11] A colheita de pus por aspiração com agulha de uma cavidade fechada não documenta apenas a infecção óssea, mas pode também permitir a identificação do agente patogénico.^[10] No entanto, isto é muitas vezes difícil devido à contaminação com flora oral comensal durante a colheita.^[9] Com efeito, no caso apresentado a citologia teve resultados inconclusivos.

Por outro lado, a biópsia, além de fornecer informações microbiológicas mais precisas, fornece também tecido para estudo anatomopatológico, que tem especial relevância no caso de organismos que não são identificados por culturas padrão, mas que se podem tornar visíveis através de colorações especiais das amostras de tecido, como é o caso da *Actinomyces*.^[10] Na generalidade dos casos mais complexos é necessário recorrer a exploração cirúrgica aberta, que fornece amostras de tecido de alta qualidade para cultura e avaliação anatomopatológica e oferece uma visão do osso infectado e da área circundante.^[6, 10] No caso em discussão, foi a partir das amostras obtidas por esta via que se isolou a *Actinomyces* em cultura.

Relativamente à etiologia da osteomielite, os organismos mais frequentemente encontrados são *Staphylococcus aureus*. Também podem estar envolvidos organismos

gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, *Staphylococci* coagulase-negativos, *Enterococci* e *Propionibacteria*. No caso específico de infecção mandibular, os agentes patogénicos mais comuns são *Streptococcus viridans* e os anaeróbios orais, como as espécies *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* e *Prevotella*. Na verdade, as *Actinomyces* são muitas vezes apenas contaminantes das amostras originais, mas assumem maior importância caso tenha sido feita antibioterapia em dose subterapêutica, tal como neste caso.^[9] É com base no conhecimento dos agentes etiológicos mais comuns que se definem os antibióticos a iniciar empiricamente – como já discutido, neste caso foram prescritos um beta-lactâmico de espectro intermédio (amoxicilina) associado a inibidor das beta-lactamases (ácido clavulânico) e clindamicina, para extensão da cobertura a agentes resistentes e a bacilos gram-negativos anaeróbios.

As etiologias fúngicas da osteomielite, mais incomuns que as bacterianas, incluem as espécies *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* e *Aspergillus*.^[10] O resultado negativo na pesquisa de fungos, concomitantemente com o isolamento da *Actinomyces*, levaram a que esta etiologia fosse descartada e não mais investigada.

Tuberculose

Também a tuberculose (TB) é uma causa comum de osteomielite mandibular, mas em países com recursos médicos mais limitados.^[10] É uma doença infecciosa granulomatosa crónica que pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido como bacilo de Koch, *Mycobacterium bovis* e micobactérias atípicas e pode afectar vários órgãos ou sistemas orgânicos.^[13] Destes, o pulmão é o local predominante, no qual a TB primária deve ser diferenciada da TB pós-primária ou secundária, que é a manifestação mais frequente de TB em adultos (70 a 80% dos casos).^[14]

Inicialmente, a infecção é contida pelo sistema imunitário do doente, com estabelecimento de um equilíbrio entre a replicação do agente patogénico e a resposta imune, pelo que as lesões evoluem para um estado latente na maioria dos casos. Assim, a infecção inicial activa, isto é, TB primária, é rara e ocorre apenas em certas situações, como disfunção imunológica. Por sua vez, a TB secundária é a infecção activa resultante da reactivação das bactérias até então latentes. Esta é responsável pela maioria dos casos de TB.^[14]

A tuberculose extrapulmonar é uma forma incomum de infecção crónica geralmente secundária a TB pulmonar, que não apresenta os sinais e sintomas típicos desta.^[13] Esta afecta qualquer outro local que não o pulmão, sendo os gânglios linfáticos o alvo mais comum.^[14] A tuberculose orofacial é uma forma incomum – apenas 0,05 a 5% de todos os casos de tuberculose – que se apresenta em locais como a mandíbula (osso alveolar e basal), gânglios linfáticos da face e pescoço, maxilar superior e tecidos moles como a mucosa bucal, a língua e os músculos da mastigação, entre outros.^[13] Assim, o osso e a cavidade oral são possíveis alvos da TB extrapulmonar e, por conseguinte, a TB é uma etiologia que não pode, de forma alguma, ser descurada no diagnóstico diferencial de uma massa mandibular. Porém, a osteomielite mandibular causada por *M. tuberculosis* é uma condição médica rara, ocorrendo em menos de 3% de todos os casos relatados e sendo a maioria secundária a TB pulmonar. Ainda mais rara é a tuberculose primária na cavidade oral sem envolvimento pulmonar, que é mais detectada em crianças e adultos jovens/adolescentes^[13-15] – neste caso, o envolvimento pulmonar foi excluído à partida com base na radiografia torácica inocente. A TB orofacial não tem predilecção por género e a distribuição etária é ampla, com a maioria dos casos a ocorrer nas segunda e terceira décadas de vida,^[13] faixa etária em que se enquadra a doente apresentada. Existem factores locais predisponentes para a ocorrência de lesões nesta região, como má higiene oral, trauma local, história de extracção dentária com cavidades não cicatrizadas, e lesões pré-existentes, como leucoplasia, granuloma periapical, cistos, abscessos e periodontite. Ainda assim, na maioria dos casos de tuberculose orofacial com envolvimento mandibular, não se reconhece a presença de nenhum destes factores,^[13] motivo pelo qual, no caso apresentado, a etiologia tuberculosa não foi descartada.

A propagação da tuberculose para o osso mandibular pode ser causada tanto por inoculação directa através de soluções de continuidade da mucosa, por exemplo, abrasão, erupção dentária, ulceração ou cavidade de extracção dentária, que facilitam a inoculação dos bacilos presentes na expectoração ou em tecidos adjacentes; como por disseminação hematogénea ou linfática, se houver um enfraquecimento da resposta imunológica – esta origem pode ser sugerida pela boa higiene oral concomitante com a ausência de fonte odontogénica de infecção ou de qualquer solução de continuidade da mucosa, como neste caso.^[13, 15] A disseminação do microorganismo para o maxilar superior e mandíbula pode ser oculta, mas mesmo nesse caso as lesões são geralmente acompanhadas de escrófulas (linfadenite cervical micobacteriana), o que não se verificou com a doente em questão.^[15]

Geralmente, a apresentação é insidiosa com evolução lenta e lesões e/ou fluidos paucibacilares, uma vez que a maioria das formas extrapulmonares da tuberculose afecta órgãos com condições sub-óptimas para o crescimento bacilar.^[13] A manifestação orofacial da doença tuberculosa pode incluir tumefacção, dor – ambas presentes neste caso –, mobilidade dos dentes e até deslocamento das raízes dentárias.^[16] A apresentação clínica e a imagem radiológica da tuberculose mandibular são, portanto, semelhantes às da osteomielite secundária crónica e do abscesso dentário periapical. No entanto, a diferenciação pode ser feita pela presença de linfadenopatia regional associada, produzindo massas cervicais discretas ou difusas que, apesar de algumas vezes não serem detectáveis à palpação, podem ser características distintivas em alguns doentes.^[15] Esta semelhança com casos convencionais de osteomielite enfatiza a importância de considerar um diagnóstico diferencial de osteomielite tuberculosa da mandíbula.

Segundo a OMS, o diagnóstico de tuberculose extrapulmonar deve ser feito com base em cultura positiva de uma amostra biológica, histologia positiva ou evidência clínica fortemente consistente com TB extrapulmonar.^[17] Estes métodos são, portanto, considerados *gold standard* para o diagnóstico.^[16] No entanto, o diagnóstico normalmente não é fácil, uma vez que os achados clínicos têm pouca especificidade e os resultados dos testes que avaliam a infecção por TB (teste da tuberculina e IGRA) também não têm sensibilidade e especificidade de 100%, podendo ter resultados falsos-negativos e falsos-positivos.^[17] Além disso, como já mencionado, a TB extrapulmonar é frequentemente paucibacilar e os locais de infecção podem não ser facilmente acessíveis para a colheita de amostras adequadas para testes de microscopia, histologia, cultura ou moleculares. Até ao momento, não existem testes que sejam suficientemente sensíveis para que, individualmente, permitam descartar TB extrapulmonar. Assim, o diagnóstico é frequentemente com base na integração de vários dados não específicos de múltiplos testes. A visualização directa de bacilos ácido-álcool-resistentes com coloração Ziehl-Neelsen é ainda o principal teste microbiológico a ser realizado quando amostras de um local suspeito de TB são colhidas. No entanto, este método tem sensibilidade muito baixa.

Actualmente, existem outras ferramentas que ajudam ao diagnóstico de TB, como sondas de DNA, ensaios de *polymerase chain reaction* e meios de cultura líquidos, que permitem um diagnóstico mais sensível e rápido.^[16] Um dos testes mais utilizados é o já mencionado IGRA, um imunodiagnóstico baseado na memória imunológica pós-contacto com o bacilo de Koch e que não é influenciado pela vacinação com BCG. Este teste não

permite distinguir entre infecção activa e infecção latente; porém, sendo negativo, permite descartar com alguma segurança a presença de TB.^[17] No caso apresentado, procedeu-se ao IGRA inicialmente por dificuldade de colheita de amostras. Ao revelar-se positivo, indicou uma grande probabilidade do diagnóstico de tuberculose. No entanto, esta etiologia acabou por ser descartada posteriormente, com base na avaliação histológica das amostras colhidas com a cirurgia aberta, que acabaram por revelar outro agente etiológico. Assumiu-se, portanto, que a positividade do teste se deveu a um contacto prévio da doente com o bacilo, e não à presença da doença.

Histologicamente, o *M. tuberculosis* induz uma resposta específica caracterizada por granulomas caseosos ou não-caseosos com células gigantes de Langhans com disposição característica.^[15] Assim, biópsia da lesão é confirmatória, mas pode ter de ser repetida devido ao facto de as alterações granulomatosas poderem não ser evidentes em lesões muito precoces.^[13] No caso descrito, as amostras colhidas numa fase já avançada do caso não revelaram as alterações referidas, o que, associado à radiografia torácica sem alterações e apesar do resultado negativo do IGRA, indica uma baixa probabilidade da hipótese de TB extrapulmonar.

Isto após os exames de imagem mandibulares não terem permitido descartar tal hipótese apesar de não apresentarem alterações específicas, dado que, geralmente, as suas características radiográficas não são imediatamente aparentes e os achados são tipicamente inespecíficos, com progressão gradual de exsudado e reabsorção óssea. De um modo geral, identifica-se inicialmente uma área de rarefacção na região trabecular e, à medida que os componentes ósseos trabeculares são reabsorvidos, desenvolve-se osteosclerose, com aparência radiográfica mosqueada e radiopaca.^[15] A TC é mais sensível que a radiografia simples, mas não o suficiente para ser um exame suficiente para o diagnóstico.^[16]

Deste modo, tendo em conta a dificuldade de diagnóstico, num país como Portugal, em que a TB ainda é considerada endémica, é fundamental que a tuberculose orofacial seja considerada na presença de lesões sem etiologia específica, principalmente devido ao risco de, na ausência de tratamento adequado, surgirem complicações graves, causando desfiguração grave, incapacidade ou até risco de vida.

Cistos odontogénicos ou não-odontogénicos

Além da etiologia infecciosa, à apresentação de uma tumefacção facial de consistência dura numa região vizinha à dentição e à mucosa jugal, não associada a sintomas e sinais sistémicos, é imperativo considerar uma etiologia cística, como sugerido pelo relatório da TC que descreveu “lesão muscular e óssea associada a área cística/necrótica”. Neste âmbito, distinguem-se duas entidades diversas: cistos odontogénicos e cistos não-odontogénicos.

Os cistos odontogénicos são constituídos por uma cavidade patológica coberta parcial ou totalmente por tecido epitelial.^[18] Estas lesões são caracterizadas como destrutivas para o osso e desenvolvem-se a partir de componentes do epitélio odontogénico ou seus resíduos que permanecem aprisionados dentro do tecido ósseo ou gengival.^[18] Podem ter diversas etiologias, podendo ser de desenvolvimento, com origem na coroa de um dente não erupcionado ou causados pela separação de um folículo dentário durante a erupção (mais comuns nas crianças), ou inflamatórios, surgindo no contexto de necrose da polpa de dentes não vitais (mais prevalentes nos adultos).^[19]

Por outro lado, os cistos não-odontogénicos do maxilar superior e da mandíbula são menos comuns que aqueles com origem dentária. São geralmente encontrados durante a adolescência e quase todos os casos na região da cabeça e pescoço envolvem a mandíbula.^[19] São cavidades dentro do osso desprovidas de uma linha epitelial verdadeira, com origem em trauma que provoca hemorragia intramedular, com reabsorção e formação consequente de pseudocistos após reorganização.^[19, 20] São, de um modo geral, clinicamente semelhantes aos cistos odontogénicos, sendo o diagnóstico estabelecido apenas ao exame histopatológico após a cirurgia, que é indicada no caso de a lesão ter grandes dimensões ou ser sintomática.^[19]

No caso apresentado, tendo a doente uma idade intermédia entre a infância e a idade adulta e em que deveria ocorrer a erupção dos terceiros molares, seria possível a formação de um cisto tanto de desenvolvimento como inflamatório. No entanto, a hipótese cística foi considerada como sendo pouco provável devido ao facto de a localização da tumefacção mandibular não coincidir com as raízes dentárias e de não se verificar qualquer aumento de volume na mucosa jugal, como seria de esperar nesse caso. Também a ausência de deslocamento dos dentes da mandíbula na presença de uma lesão de tão grandes dimensões foi um sinal indicativo da fraca probabilidade desta suspeita. Por outro lado, o envolvimento do espaço mastigador esquerdo com inflamação extensa do

masséter, do ramo da mandíbula e de outros tecidos, poupando os dentes e os alvéolos dentários também contribuíram para a exclusão precoce desta hipótese.

Neoplasia

Além das etiologias infecciosas e císticas, e como sugerido pelos relatórios dos exames de imagem realizados, é forçoso considerar uma origem neoplásica para a tumefacção mandibular em causa. No que toca aos processos neoplásicos possíveis, estes podem ser agrupados em tumores odontogénicos e não-odontogénicos, benignos e malignos.

Tumor odontogénico (odontoma)

Os tumores odontogénicos são, genericamente, crescimentos celulares anormais que se desenvolvem a partir dos tecidos que formam a dentição, sendo exclusivos dos maxilares inferior e superior. São, portanto, um grupo heterogéneo de lesões de diversos tipos clínicos e histopatológicos que, de acordo com a classificação proposta pela OMS em 2017, são categorizados de acordo com a sua origem celular em epiteliais, mesenquimatosos ou mistos.^[21]

Em relação ao prognóstico, estes tumores vão desde lesões benignas hamartomatosas a malignidades relativamente raras e destrutivas.^[21] Embora muitas lesões benignas sejam assintomáticas e sejam descobertas apenas em radiografias dentárias de rotina, malignidades localmente agressivas podem causar dor, tumefacção facial e trismo,^[19] tendo os dois primeiros surgido no caso em estudo. O diagnóstico é muitas vezes desafiante porque muitos dos tumores têm achados radiográficos inespecíficos; a biópsia aberta ou excisional é frequentemente necessária para um diagnóstico definitivo. É essencial estar ciente tanto dos processos odontogénicos quanto dos não-odontogénicos que podem estar envolvidos para evitar uma ressecção desnecessariamente agressiva com consequente deformação facial ou excessivamente conservadora que leve à recorrência.^[19]

Ao considerar a hipótese de tumor odontogénico, é importante ter uma noção genérica da etiologia mais comum, nomeadamente o odontoma. Na idade pediátrica, é, de longe, o tipo de tumor odontogénico mais comum, sendo mais frequente que todos os outros combinados.^[19, 22] É considerado uma malformação hamartomatosa e não um verdadeiro neoplasma, tendo uma evolução normalmente benigna. São geralmente detectados por dentistas durante a adolescência em exames imagiológicos de rotina ou realizados por

outros motivos, ou durante a investigação da falha na erupção de dentes. São constituídos principalmente por esmalte e dentina, formando pequenas estruturas dentiformes ou massas amorfas calcificadas de esmalte e dentina sem aparência de dentes.^[19, 22] Radiograficamente são muito radiopacos, com uma densidade comparável à de estruturas dentárias normais e têm um aro distinto radiotransparente a separar a lesão do osso adjacente.^[22] Quando sintomáticos, a apresentação clínica mais comum é o atraso na erupção de dentes permanentes e retenção de dentes decíduos, podendo ser associados a um cisto de desenvolvimento ou um folículo hiperplásico.^[19, 22] O tratamento consiste em simples excisão, e o prognóstico é excelente, pois apresenta uma muito baixa taxa de recorrência.^[22] Todas estas características compõem um quadro com poucas semelhanças ao caso descrito, pelo que a sua consideração apenas tem pertinência teórica.

Tumor benigno não-odontogénico (osteoma)

Relativamente aos crescimentos celulares não-odontogénicos benignos, isto é, com origem histológica não relacionada com os tecidos dentários e sem capacidade de transformação maligna ou metastização, o tipo mais comum com localização mandibular é o osteoma, um tipo de tumor osteogénico benigno comum no fim da adolescência e no início da vida adulta.

É um tumor de crescimento lento composto por osso lamelar ou compacto bem diferenciado que, caso seja de tamanho reduzido, é frequentemente assintomático, mas pode causar, com o crescimento, um aumento progressivo da área afetada com impacto nas estruturas adjacentes. Os osteomas mandibulares são raros (são mais frequentes nos seios perinasais), podem permanecer assintomáticos por longos períodos e surgem normalmente no corpo posterior ou no côndilo mandibular, causando uma potencial limitação progressiva na oclusão.^[19] Na radiografia aparecem como uma radiopacidade uniforme bem definida.^[23] Foi uma etiologia considerada inicialmente no caso em discussão, mas que foi prontamente descartada quando foi relatado o envolvimento de estruturas musculares nos exames de imagem, dado que o osteoma é um crescimento ósseo benigno que não se associa a inflamação de outros tecidos.

Tumores malignos não-odontogénicos

Além dos crescimentos celulares não-odontogénicos discutidos, existem outros processos de crescimento também não relacionados com os tecidos dentários que são passíveis de transformação maligna ou metastização. Desses, destacam-se o

osteossarcoma, o rabdomiossarcoma, o linfoma não-Hodgkin, o sarcoma de Ewing e qualquer processo metastático de origem primária à distância e de histologia diversa.

Relativamente aos tumores malignos de origem óssea, estes são responsáveis por aproximadamente 3% dos tumores em crianças e adolescentes, dos quais o osteossarcoma (OS) e os tumores da família do sarcoma de Ewing são os mais comuns.

Com efeito, o osteossarcoma tem uma incidência anual de aproximadamente 1 a 3 casos por milhão.^[24] Ocorre principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens esqueleticamente imaturos, e correlaciona-se com um período de crescimento rápido do tecido ósseo.^[24, 25] Pode ocorrer em qualquer osso, mas tem predilecção para a metáfise dos ossos longos, sendo mais comum no fémur distal, seguido da tíbia proximal e do úmero proximal.^[24] A origem mandibular representa 4 a 8% dos casos de osteossarcoma, com pico na terceira e quarta décadas de vida.^[25] Os osteossarcomas no complexo maxilofacial mostram uma predilecção pelos homens e afectam ligeiramente mais a mandíbula que o maxilar superior, sendo que as lesões mandibulares geralmente envolvem a crista alveolar e o corpo mandibular posterior.^[25]

A maioria dos pacientes tem doença localizada no momento do diagnóstico, mas cerca de 15% tem evidência radiológica de doença metastática, sendo o local de metástase mais comum o pulmão, seguido do osso à distância. As metástases pulmonares geralmente não estão associadas a sintomas evidentes ao diagnóstico e as metástases ósseas são incomuns na apresentação inicial; estas podem ser solitárias ou múltiplas e costumam aparecer tardiamente no curso da doença.^[24]

A estatura alta e o sexo masculino são factores clínicos controversos que, segundo alguns estudos, conferem um risco ligeiramente maior de osteossarcoma. Por outro lado, as síndromes de predisposição genética e a exposição à radiação ionizante e/ou quimioterapia são factores de risco confirmados. No entanto, tal como no caso aqui apresentado, a grande maioria dos pacientes com osteossarcoma não possui factores de risco conhecidos.^[24]

Os osteossarcomas geralmente apresentam dor com ou sem tumefacção da mandíbula, e podem incluir outras queixas inespecíficas de mobilidade dos dentes, parestesia, eritema da mucosa ou ulceração.^[25] Destes sintomas, além da tumefacção, a doente referiu apenas dor, e fê-lo já numa fase mais avançada da doença, o que difere consideravelmente do quadro esperado na presença deste tumor.

Radiografias simples do local primário e da articulação adjacente são os primeiros passos na avaliação de um paciente com sintomas sugestivos de um tumor ósseo.^[24] Os sinais iniciais de osteossarcoma podem ser subtis e o diagnóstico precoce de lesões mandibulares é geralmente feito pela detecção de alterações irregulares e assimétricas no espaço do ligamento periodontal num paciente jovem. Nos casos mais avançados podem demonstrar componentes osteoblásticos e osteolíticos, que são, ainda assim, bastante inespecíficos. Estes tumores, tal como os processos infecciosos do osso, desenvolvem-se tipicamente na região intramedular, com margens tipicamente mal definidas e eventual expansão e reabsorção cortical. Geralmente ocorre reacção periosteal perpendicularmente ao córtex subjacente, de modo desorganizado e com espículas radiadas.^[25] Deste modo, a apresentação destes tumores nos métodos de imagem é muito inespecífica, partilhando características com muitos outros processos inflamatórios e neoplásicos. Por este motivo, não é possível confirmar nem descartar esta hipótese diagnóstica, sendo necessário recorrer a outras evidências analíticas e histológicas.

Geralmente, o hemograma e a bioquímica do sangue são normais em pacientes com osteossarcoma e fornecem uma base valiosa, pois podem ser alterados quando a terapia é iniciada. Fosfatase alcalina (FA) e/ou lactato desidrogenase (LDH), marcadores do aumento da remodelação óssea, estão marcadamente elevados na maioria dos pacientes,^[24] o que não se verificou neste caso. Indivíduos com níveis muito elevados de FA e LDH ao diagnóstico geralmente apresentam cargas tumorais mais elevadas.^[24]

As abordagens mais comuns na obtenção de uma amostra diagnóstica incluem biópsia, sendo a biópsia aberta cirúrgica preferida porque facilita a colheita de quantidade suficiente de tecido para o exame histológico. A análise histopatológica é essencial para o diagnóstico, uma vez que a maioria dos marcadores deste tipo de tumor é inespecífica e a imuno-histoquímica e a análise citogenética têm valor limitado.^[24] No caso apresentado, a histologia não demonstrou a presença de células neoplásicas, razão pela qual esta hipótese acabou por ser posta de parte.

Como referido acima, o segundo tumor ósseo maligno mais comum na infância e adolescência é o sarcoma de Ewing (ES), que representa cerca de 15% dos casos.^[24, 26, 27] Juntamente com o sarcoma extra-esquelético de Ewing, os tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos de tecidos ósseos e moles (PNET) e o tumor de Askin, constituem um grupo de neoplasias malignas colectivamente reconhecida como a família de tumores do sarcoma de Ewing (ESFT). O conjunto de todos os tumores que compõem a ESFT tem

uma incidência semelhante à do osteossarcoma.^[24, 26] São neoplasias que afectam principalmente a população adolescente, com aproximadamente 80% dos doentes com menos de 20 anos de idade, embora a faixa etária varie de pré-adolescentes a adultos jovens até 30 anos de idade e haja também raros casos documentados de sarcoma de Ewing em bebés e crianças pequenas.^[24, 26] Os ESFT são mais comuns homens que em mulheres e a raça é um factor clínico significativo: a incidência destes tumores e a propensão para terem dimensões >5cm é maior em crianças brancas e hispânicas que em crianças negras ou asiáticas.^[24, 26, 27]

Ao contrário do OS, 85 a 95% dos tumores da ESFT apresentam alterações genéticas específicas, mas não são hereditários e não estão associados a síndromes neoplásicas.^[24, 26] A sua distribuição esquelética é uniforme entre o esqueleto axial e o apendicular e a maioria desenvolve-se em ossos longos, nos quais a diáfise é a localização mais típica, ao contrário do OS, que envolve mais comumente a metáfise.^[24, 26] A seguir aos ossos longos, as localizações mais comuns são a pélvis, a parede torácica e a coluna vertebral. Afecta raramente o crânio, a omoplata e os ossos das mãos e dos pés,^[27] e pode ainda ocorrer em tecidos moles sem envolvimento ósseo em até 20% dos casos.^[26, 27]

Assim, os tumores de Ewing primários da região da cabeça e pescoço são extremamente raros, constituindo 1 a 4% de todos os tumores de Ewing. Quando ocorre nessa localização, geralmente envolve a mandíbula e, menos frequentemente, o maxilar superior.^[28, 29] Mesmo assim, os tumores primários da ESFT estão entre as neoplasias mais raras destes ossos. Já que o crescimento rápido e a propensão para metastizar estão entre as características dominantes dos tumores desta família, o envolvimento da mandíbula pode ser devido a metástase com origem noutra local.^[28, 30] Raramente, a metastização ocorre para a medula óssea.^[24]

A apresentação clínica deste tumor é variável. Apesar de a dor ser o sintoma mais comum nos ES dos ossos longos, frequentemente associada a tumefacção ou massa palpável e a sintomas constitucionais, como febre e perda de peso, a literatura demonstra que, no caso de tumor primário da mandíbula, a dor está frequentemente ausente, ao contrário da tumefacção, que se verifica em todos os casos.^[24, 26, 28, 29] Nesta localização é também comum a presença de parestesias, deslocamento de dentes e otite média.^[28, 30]

A avaliação inicial para uma suspeita de sarcoma de Ewing é uma radiografia simples do local primário.^[24] Os achados típicos são destruição óssea mal definida associada a

erosão cortical e reacção periosteal, com espículas radiadas em vez do padrão clássico em “casca de cebola”, típico dos ES nos ossos longos e da osteomielite.^[24, 27, 30] Também o deslocamento ou destruição de folículos dentários não erupcionados têm sido descritos nos ES que afetam a mandíbula.^[29, 30] Nenhum destes aspectos é patognomónico, pois outras lesões podem apresentar padrões idênticos, como osteossarcoma e osteomielite.^[30] Assim, não é possível confirmar ou descartar este diagnóstico exclusivamente com base nos achados radiográficos.

A RM do tumor primário é necessária para definir a extensão do tumor e a TC do tórax com contraste ou PET/TC é necessária para detectar a presença de metástases pulmonares e/ou ganglionares.^[24, 30] A cintigrafia óssea, a PET/TC ou a PET/RM são muito úteis para a detecção de metástases ósseas, sendo que as lesões à distância detectadas são geralmente reavaliadas com uma RM. Como a ESFT também pode metastatizar para a medula óssea, os doentes também podem necessitar de aspiração e biópsias bilaterais da medula óssea.^[24, 26]

Um hemograma completo, avaliação bioquímica geral, VS e LDH são os estudos laboratoriais de base obtidos antes do início da terapia. Tal como sucede no contexto de osteossarcoma, LDH significativamente elevada é um achado laboratorial comum e está associada a uma maior carga tumoral. No caso de metastatização para a medula óssea, podem ocorrer citopenias; no entanto, a metástase da medula óssea ocorre mais comumente na ausência de achados de sangue periférico que com anormalidades óbvias no hemograma. Porém, mesmo na ausência de envolvimento da medula óssea pode ocorrer anemia.^[24]

Um diagnóstico definitivo do tecido requer uma biópsia, que pode ser realizada com agulha ou por incisão, similarmente ao osteossarcoma, não sendo a aspiração por agulha fina recomendada dada a comum grande quantidade de necrose tumoral nos ESFT.^[24, 26] O diagnóstico pode ser estabelecido por microscopia com colorações apropriadas e estudos citogenéticos adicionais para identificar as translocações cromossómicas reconhecidamente associadas a ESFT. Isto é necessário uma vez que, histologicamente, estas neoplasias podem ser idênticas a osteossarcoma, e outras neoplasias abordadas de seguida, nomeadamente rabiomiossarcoma e linfoma.^[24, 26, 28, 30]

Na verdade, o relatório da TC sugeria uma possível etiologia neoplásica de origem muscular, ou seja, um rabiomiossarcoma (RMS). Este é uma neoplasia maligna de

tecidos moles de origem no músculo esquelético, sendo das neoplasias mesenquimatosas mais comuns da infância e adolescência.^[32-34] É mais comum em homens e a maioria ocorre nas duas primeiras décadas de vida (média de 19,6 anos), com uma distribuição etária característica que diminui com a idade: a maior incidência verifica-se entre 1 e 4 anos, sendo menor entre 10 e 14 e ainda mais baixa entre 15 e 19 anos de idade.^[32, 34] É muito raro em pessoas com mais de 45 anos de idade.^[32, 33]

Os locais de ocorrência mais comuns são cabeça e pescoço (40%), trato geniturinário (25%) e extremidades (20%).^[32-34] A órbita é o local primário mais frequente e, por esse motivo, o RMS de cabeça e pescoço é subdividido em tipo orbital e não-orbital.^[33, 34] Os RMS não-orbitais são subdivididos em tipos parameningeos e não-parameningeos, nos quais se incluem os tumores da cavidade oral, que representam 10-12% dos RMS de cabeça e pescoço.^[32-34] A predileção do local dentro da região oral ainda não foi bem estabelecida. O palato mole parece ser o local mais comum, sendo a língua, a mucosa bucal e a região posterior da mandíbula outros locais descritos para ocorrência de RMS oral.^[32-35]

Clinicamente, as manifestações comuns do RMS podem variar desde um pequeno nódulo cutâneo na face até uma massa de crescimento rápido, firme, indolor ou associada a dor, que pode apresentar também infiltração local, anquiloglossia, parestesia e trismo,^[32-35] características não totalmente verificadas no caso clínico em causa. Comportamento destrutivo e invasão óssea são também achados frequentes.^[35] Dada a velocidade de crescimento, os doentes apresentam frequentemente uma lesão avançada na fase de apresentação inicial.^[32-34]

Histologicamente, o RMS tem três padrões possíveis: embrionário, alveolar e pleomórfico.^[32-35] O tipo embrionário é a variante mais comum e ocorre em crianças até aos 15 anos de idade (com idade média de 8 anos). O tipo alveolar apresenta-se em crianças maiores e jovens adultos, entre 10 e 25 anos (idade média de 16 anos), sendo epidemiologicamente o tipo mais provável na doente descrita. Por fim, o tipo pleomórfico ocorre em pessoas mais velhas, na faixa etária de 50 a 60 anos.^[32, 33]

A origem histológica do RMS é pouco conhecida, sendo a hipótese mais aceite a da transformação maligna e proliferação de células mesenquimatosas embrionárias com tendência à diferenciação miogénica, mas que não apresentam características óbvias de músculo totalmente desenvolvido.^[32, 33, 35] Nenhum factor etiológico claro foi

identificado, mas existem evidências crescentes que sugerem que factores genéticos podem desempenhar um papel no desenvolvimento de RMS.^[33]

O exame radiográfico revela o tamanho da lesão, a relação espacial e a extensão da destruição óssea, e a RM revela as áreas afetadas, como a mandíbula, o seio maxilar e o espaço infraorbitário. De modo complementar, é necessária uma análise histopatológica cuidadosa para diferenciar o tumor de outras lesões mais frequentes e agressivas que afetam o local em questão.^[34] A extensa distribuição e a variabilidade de padrão histológico dificultam o diagnóstico, sendo necessário o auxílio de colorações especiais e o uso de marcadores imuno-histoquímicos como a desmina, a actina do músculo liso, a vimentina e a família MyoD1.^[32, 33] No caso aqui discutido, os exames de imagem não excluíram esta etiologia, que foi só posta definitivamente de parte aquando do diagnóstico de causa infecciosa confirmado pela Anatomia Patológica.

Uma outra neoplasia potencialmente causadora de uma tumefacção mandibular com as características deste caso clínico é o linfoma. O linfoma maligno é um processo neoplásico da porção linfopoiética do sistema reticuloendotelial, que se origina normalmente a partir de linfócitos B e pode ser classificado em uma de duas categorias principais: Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH).^[31-33]

O linfoma não-Hodgkin é mais comum no sexo masculino e representa 8% de todas as neoplasias em adolescentes e adultos jovens.^[25, 34] Tem origem primariamente nos gânglios linfáticos, mas aproximadamente 24% afecta locais extraganglionares, sendo a região mais comumente envolvida o tracto gastrointestinal, com incidência crescente nos últimos anos.^[25, 32, 33] O LNH primário do osso é raro, representando apenas 5% de todos os linfomas extraganglionares, sendo ainda mais raro em localização mandibular, o que ocorre em apenas 0,6% dos casos. O linfoma ósseo primário surge em qualquer idade, com pico de prevalência nas sexta e sétima décadas de vida e o local mais frequente de ocorrência na mandíbula é o corpo.^[32, 33]

Clinicamente, qualquer linfoma pode provocar febre, suores noturnos ou perda de peso, mas pode também ser assintomático, no caso de linfomas indolentes de baixo grau. A forma ganglionar é caracterizada por múltiplos gânglios linfáticos aumentados, não necróticos, que podem ser palpáveis, enquanto que a forma extraganglionar se apresenta frequentemente, na região maxilofacial, como uma massa infiltrativa que mimetiza várias outras malignidades.^[25] No caso de origem mandibular, a manifestação mais comum é

dor e tumefacção no osso da mandíbula.^[33] É também comum verificar-se mobilidade dos dentes, fractura patológica e, muitas vezes, anestesia ou parestesia ao longo da distribuição do nervo alveolar inferior.^[32]

Radiograficamente, as alterações ósseas precoces no osso são líticas e mal definidas, com preservação da morfologia geral do osso, com demonstração frequente de múltiplos focos líticos. O osso trabecular afectado demonstra rarefacção irregular generalizada e, dentro da crista alveolar, os linfomas invadem e ampliam irregularmente o espaço do ligamento periodontal, geralmente sem reacção periosteal,^[25] o que não corresponde exactamente ao descrito nos exames realizados neste caso. O diagnóstico é feito por biópsia e deve ser confirmado por imunohistoquímica.^[33]

Por fim, os tumores malignos que envolvem os ossos da mandíbula podem não ter origem primária nesse local, sendo, ao invés, devidos à disseminação loco-regional directa de doença neoplásica da cavidade oral ou dos tecidos circundantes, ou disseminação hematogénea ou linfática de tumores primários à distância.^[25, 35] Ainda assim, a metastização para a região oral é rara, constituindo os tumores metastáticos dos ossos maxilares apenas cerca de 1% de todas as neoplasias nesta localização, com uma incidência muito inferior à das neoplasias orais primárias.^[35-37] As lesões metastáticas podem ocorrer tanto nos tecidos moles da cavidade oral, como no tecido ósseo, sendo mais comum neste último.^[35, 36] A mandíbula é o local da região oral mais frequentemente envolvido por metástases, sendo a região posterior/área molar a porção mais comumente afectada por estas lesões devido ao suprimento sanguíneo e à presença de medula óssea vermelha relativamente maiores.^[35-38]

O diagnóstico de tumores metastáticos na região oral é difícil devido à sua ocorrência rara, mas deve sempre ser considerada esta possível etiologia.^[36] Estas lesões desenvolvem-se, normalmente, em estadios avançados da doença neoplásica e são geralmente evidência de propagação secundária de outros locais e, portanto, de doença disseminada.^[25, 36, 37] No entanto, em um quarto dos doentes, a lesão metastática na região maxilofacial é a primeira indicação de neoplasia desconhecida em local distante.^[35-37] Têm, por isso, grande significado clínico, podendo ser tanto a primeira indicação de uma neoplasia distante desconhecida, como a primeira evidência de disseminação de um tumor de local primário conhecido.^[36]

São lesões mais comuns em pacientes de idade adulta mais jovens, com distribuição semelhante entre géneros.^[35, 38] O tumor primário é tipicamente um carcinoma que se dissemina por via hematogénea e tem localização muito variável, com diferenças entre géneros: nos homens, os locais mais comuns são o pulmão, o rim, o fígado e a próstata; nas mulheres, são a mama, os órgãos genitais femininos, a tiróide, o rim, o cólon e o recto.^[25, 37, 38] Assim, as metástases nos ossos maxilares têm quase sempre origem em regiões infraclaviculares.^[38]

As manifestações clínicas das metástases mandibulares são tumefacção óssea de consistência mole – diferente da apresentada pela doente apresentada –, dor e parestesia na área inervada pelo nervo dentário alveolar mandibular.^[36, 37] Mobilidade dentária, trismo e fractura patológica também podem estar presentes.^[36] Muitas vezes, apresentam achados clínicos não agressivos, mimetizando lesões reactivas ou benignas ou até mesmo infecções odontogénicas simples, levando ao atraso do diagnóstico.^[36, 37]

Naturalmente, os métodos de imagem desempenham um papel essencial na detecção, diagnóstico e determinação da extensão da doença.^[35] Na radiografia, as lesões mandibulares metastáticas têm aparência inespecífica e não patognomónica, que pode levantar, ainda assim, a suspeita de malignidade.^[25, 36, 37] A aparência radiográfica pode variar muito, desde padrão osteolítico, radiotransparente, até padrão osteoblástico, radiopaco; em 5% dos casos, as metástases não mostram alterações patológicas. Ainda assim, a maioria das lesões apresenta padrão osteolítico, radiotransparente, com limites mal definidos.^[36–38] Podem, também, simular osteomielite ou um cisto infectado.^[36, 37] A presença de um componente osteoblástico pode traduzir-se em reacção periosteal com espículas radiadas e alterações escleróticas irregulares no osso medular.^[25, 36] Em geral, o equilíbrio entre a atividade osteoblástica e osteoclástica determina o fenótipo das lesões ósseas metastáticas: as metástases do cancro da próstata formam quase sempre lesões osteoblásticas, enquanto que as metástases ósseas dos cancros do rim, pulmão, tiroide e mama são mais frequentemente osteolíticas,^[36, 38] com um padrão mais semelhante ao deste caso.

A biópsia incisional intraoral e o exame histopatológico são os meios para confirmar e identificar um tumor maligno e, potencialmente, a sua origem metastática. Normalmente é possível fazer-se a distinção entre tumor metastático e malignidade primária; porém, pode não ser possível fornecer um diagnóstico exacto, uma vez que as lesões metastáticas têm aparência histológica variável. Se houver história de tumor

prévio, os achados microscópicos da lesão metastática devem ser comparados com os do tumor primário.^[36] Caso tal não se verifique e a lesão seja, à mesma, reconhecida como metástase, o local do tumor primário deve ser procurado através de investigação clínica, radiológica e histopatológica. Se não se detectar o local de origem, aplica-se o termo “neoplasia de origem primária desconhecida”. Seguidamente, deve recorrer-se a testes imunohistoquímicos ou métodos de perfil molecular para detectar o tecido de origem.^[37] No caso relatado, não foram precisas investigações adicionais a partir do momento em que o diagnóstico de neoplasia foi descartado com base nos resultados da análise histológica.

Referências

1. Klein, U. (2011) Facial Swelling and Odontogenic Infections. In Bajaj, L., Hambidge, S., Nyquist, A.C., Kerby, G. (eds), *Berman's Pediatric Decision Making*, 5th ed. Elsevier Inc., Philadelphia, p. 94.
2. Valour, F., Sénéchal, A., Dupieux, C., Karsenty, J., Lustig, S., Breton, P., et al. (2014) Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection and Drug Resistance*, **7**, 183–197.
3. Sezer, B., Akdeniz, B.G., Günbay, S., Hilmioğlu-Polat, S. and Başdemir, G. (2017) Actinomycosis osteomyelitis of the jaws: Report of four cases and a review of the literature. *Journal of Dental Sciences*, **12**, 301–307.
4. Könönen, E. and Wade, W.G. (2015) Actinomyces and related organisms in human infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**, 419–442.
5. Bonnefond, S., Catroux, M., Melenotte, C., Karkowski, L., Rolland, L., Trouillier, S., et al. (2016) Clinical features of actinomycosis A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3923.
6. Chow, A.W. (2015) Infections of the Oral Cavity, Neck and Head. In Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (eds), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. Elsevier Inc., Philadelphia, pp. 789–805.
7. Thompson, S.H. and Yeung, A.Y. (2016) Anatomy Relevant to Head, Neck, and Orofacial Infections. In Hupp, J.R., Ferneini, E.M. (eds), *Head, Neck and Orofacial Infections An Interdisciplinary Approach*. Elsevier, St. Louis, pp. 60–93.
8. Bahl, R., Sandhu, S., Sahai, N., Gupta, M. and Singh, K. (2014) Odontogenic infections: Microbiology and management. *Contemporary Clinical Dentistry*, **5**, 307.
9. Goupil, M.T., Banki, M. and Ferneini, E.M. (2016) Osteomyelitis and Osteonecrosis of the Jaws. In Hupp, J.R., Ferneini, E.M. (eds), *Head, Neck and Orofacial Infections An Interdisciplinary Approach*. Elsevier, St. Louis, pp. 222–231.
10. Tice, A.D. (2013) Osteomyelitis. In Kasper, D.L., Fauci, A.S. (eds), *Harrison's Infectious Diseases*, 2nd ed. McGraw-Hill Medical, New York, pp. 259–265.
11. Berbari, E.F., Steckelberg, J.M. and Osmon, D.R. (2015) Osteomyelitis. In Bennett,

- J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier Inc., Philadelphia, pp. 1318–1327.
12. Lawler, M.E. and Peacock, Z. (2016) Imaging for Head, Neck, and Orofacial Infections. In Hupp, J.R., Ferneini, E.M. (eds), Head, Neck and Orofacial Infections An Interdisciplinary Approach. Elsevier, St. Louis, pp. 103–120.
 13. Andrade, N.N. and Mhatre, T.S. (2012) Orofacial tuberculosis-A 16-year experience with 46 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **70**, e12–e22.
 14. Ju, W. tong, Fu, Y., Liu, Y., Tan, Y. ran, Dong, M. jun, Wang, L. zhen, et al. (2018) Clinical and pathologic analyses of tuberculosis in the oral cavity: report of 11 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **125**, 44–51.
 15. Tellez-Rodriguez, J., Lopez-Fernandez, R., Rodriguez-Jurado, R., Moreno-Sandoval, H.N., Martinez-Perez, F. and Gonzalez-Barrios, J.A. (2016) Mycobacterium tuberculosis as a cause of mandibular osteomyelitis in a young woman: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, **10**, 366.
 16. Kamath, A.T., Radhakrishnan, R., Bhagania, M. and Mohan, A. (2015) Tuberculous Osteomyelitis of the Mandible. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, **14**, S200–S202.
 17. Norbis, L., Alagna, R., Tortoli, E., Codecasa, L.R., Migliori, G.B. and Cirillo, D.M. (2014) Challenges in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **12**, 633–647.
 18. Avelar, R.L., Antunes, A. a, Carvalho, R.W.F., Bezerra, P.G.C.F., Oliveira Neto, P.J. and Andrade, E.S.S. (2009) Odontogenic cysts: a clinicopathological study of 507 cases. *Journal of Oral Science*, **51**, 581–586.
 19. Trosman, S.J. and Krakovitz, P.R. (2015) Pediatric maxillary and mandibular tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **48**, 101–119.
 20. Gohel, A. and Dunfee, B. (2006) Radiologic and Pathologic Characteristics of Benign and Malig- nant Lesions. *RadioGraphics*, **26**, 1751–1769.
 21. Soluk-Tekkeşin, M. and Wright, J.M. (2017) Odontogenic tumors: where are we in 2017? *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, **51**, S10–S30.

22. Bilodeau, E.A. and Collins, B.M. (2016) Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*, **10**, 177–222.
23. Gohel, A., Villa, A. and Sakai, O. (2016) Benign Jaw Lesions. *Dental Clinics of North America*, **60**, 125–141.
24. Jackson, T.M., Bittman, M. and Granowetter, L. (2016) Pediatric Malignant Bone Tumors: A Review and Update on Current Challenges, and Emerging Drug Targets. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, **46**, 213–228.
25. White, S.M. (2018) Malignant Lesions in the Dentomaxillofacial Complex. *Radiologic Clinics of North America*, **56**, 63–76.
26. Heare, T., Hensley, M.A. and Dell’Orfano, S. (2009) Bone tumors: Osteosarcoma and Ewing’s sarcoma. *Current Opinion in Pediatrics*, **21**, 365–372.
27. Freeman, A.K., Sumathi, V.P. and Jeys, L. (2015) Primary malignant tumours of the bone. *Surgery (United Kingdom)*, **33**, 26–33.
28. Casaroto, A.N.A.R., Bonifacio, M., Silva, D.A., Soares, C.T., Sergio, P., Silva, D.A., et al. (2017) Ewing’s Sarcoma Family Tumors in the Jaws: Case Report, Immunohistochemical Analysis and Literature Review. *In Vivo*, **31**, 481–491.
29. Rattana-Arpha, P., Dhanuthai, K., Sutthiprapaporn, P. and Dhanesuan, K. (2017) Ewing’s Sarcoma of the maxillofacial region: A case report. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, **118**, 316–319.
30. Brazão-Silva, M.T., Fernandes, A.V., Faria, P.R. De, Cardoso, S.V. and Loyola, A.M. (2010) Ewing’s Sarcoma of the Mandible in a Young Child. *Brazilian Dental Journal*, **21**, 74–79.
31. Mărginean, C.O., Meliț, L.E., Horvath, E., Gozar, H. and Chinceșan, M.I. (2018) Non-Hodgkin lymphoma, diagnostic, and prognostic particularities in children – a series of case reports and a review of the literature (CARE compliant). *Medicine (Baltimore)*, **97**, e9802.
32. Bouguila, J., Adouani, A., Jebbloui, Y., Aicha, B., Abdelali, A., Hellali, M., et al. (2008) B-Cell Lymphoma of the Mandible: A Case Report. *Clinical Medicine: Oncology*, **2**, 445–450.

33. Dinakar, J., Priya, L. and Reddy, S. (2010) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **14**, 73–76.
34. Hochberg, J., Flower, A., Brugieres, L. and Cairo, M.S. (2018) NHL in adolescents and young adults: A unique population. *Pediatric Blood and Cancer*, **e27073**.
35. Srichinthu, K.K., Raveendran, A.P., Tamilthangam, P., Joe, J., Duraisamy, C., Yoithapprabhunath, T.R., et al. (2017) Molecular Pathogenesis and Diagnostic Imaging of Metastatic Jaw Tumors. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **9**, S15–S22.
36. Manjunatha, B. and Kumar, G. (2013) Metastatic tumors to the jaws and oral cavity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **17**, 71–75.
37. Hirshberg, A., Berger, R., Allon, I. and Kaplan, I. (2014) Metastatic Tumors to the Jaws and Mouth. *Head and Neck Pathology*, **8**, 463–474.
38. Irani, S. (2017) Metastasis to the Jawbones: A review of 453 cases. *J Int Soc Prev Community Dent.*, **7**, 71–81.