

SÍNDROME DE LETTERER-SIWE MIMETIZANDO BRONCOPNEUMONIA EM CRIANÇA DE 11 MESES¹

LETTERER-SIWE SYNDROME IMITATING BRONCHOPNEUMONIA IN AN 11-MONTHS-AGED CHILD

Deborah Aguiar Patrocínio JOSÉ²
Fernanda Celeste de Oliveira MARTINS³
Luciana Regina MOREIRA⁴
Ana Paula Fernandes de ALMEIDA³

RESUMO

A Síndrome de Letterer-Siwe é uma doença de acometimento sistêmico, de causa desconhecida, consistindo na proliferação de histiócitos maduros e imaturos. No pulmão, a doença é marcada pela inflamação das pequenas vias aéreas e vênulas pulmonares, evoluindo para fibrose e destruição dos tabiques. É de rara ocorrência (1 para cada 10 mil habitantes) e de difícil diagnóstico, sendo importante a manifestação sistêmica, muitas vezes inespecífica. Será apresentado o caso de uma criança de 11 meses de idade, com pneumopatia, que recebeu tratamento para broncopneumonia, vindo a falecer, e em cuja necrópsia diagnosticou-se Síndrome de Letterer-Siwe.

Termos de indexação: doença de Letterer-Siwe, broncopneumonia, células de Langerhans, histiocitose de células de Langerhans.

ABSTRACT

The Letterer-Siwe syndrome is a systemic disease, has an unknown cause and shows a proliferation of mature and immature histiocytes. In the lungs, the disease is

⁽¹⁾ Trabalho apresentado no Congresso Internacional de Especialidades Pediátricas - Criança 2000, 17 a 20 de maio de 2000, em Curitiba, PR, Brasil.

⁽²⁾ Pneumologista, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas, SP.

⁽³⁾ Residentes, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil.

⁽⁴⁾ Correspondência para/Correspondence to: F.C.O.MARTINS.

⁽⁴⁾ Residente em Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

characterized by an inflammatory status of pulmonary veins and airways, leading to fibrosis and destruction of the alveolar sacs. This syndrome occurrence is rare (1 per 10,000 inhabitants). Its diagnosis is difficult and the systemic manifestations, often nonspecific, are important. This research describes a case of an 11-month-old child, with pneumopathy, who received treatment for bronchopneumonia and died. The necropsy allowed the diagnosis of Letterer-Siwe Syndrome.

Index terms: Letterer-Siwe disease, bronchopneumonia, Langerhans cells, histiocytosis, Langerhans cells.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Letterer-Siwe, também denominada Histiocitose de células de Langerhans, é de causa desconhecida e caracterizada ao exame anatomopatológico pela infiltração sistêmica de histiócitos maduros e imaturos^{3,10}. Segundo Freundlich *et al.* (1972)⁵ e Arico *et al.* (1999)³ provavelmente a doença tenha predisposição genética. Seus estudos demonstraram que em famílias nas quais diagnosticaram um caso da doença, sob posterior investigação, foram encontrados outros familiares com a mesma doença⁵. Arico *et al.* (1999)³ mostraram que de 5 duplas de gêmeos monozigóticos, 4 duplas apresentaram a doença e que, em 3 duplas de gêmeos dizigóticos, uma foi afetada.

A Histiocitose de células de Langerhans acomete, geralmente, crianças abaixo de 2 anos de idade⁵, com manifestações sistêmicas devidas à proliferação de histiócitos maduros e imaturos e à produção exacerbada de prostaglandinas e citoquinas.

Egeler & D'Angio⁴ apresentaram uma classificação para histiocitoses em crianças: Classe I- Síndrome de Letterer-Siwe; Classe II- Histiocitoses de mononucleares, exceto células de Langerhans; Classe III- Desordens histiocíticas malignas.

O quadro clínico, geralmente, se apresenta com perda de peso, irritabilidade, febre, dermatite seborréica, *rash* cutâneo, hepatoesplenomegalia, diarreia e vômitos. No pulmão, a síndrome é marcada pela inflamação de pequenas vias aéreas e vênulas pulmonares, evoluindo para fibrose e destruição dos tabiques¹.

RELATO DE CASO

D.V.C., 11 meses, branca, sexo feminino, veio encaminhada de Itapira para o Serviço de Pneumologia do Hospital Maternidade Celso Pierro com diarreia há nove dias apresentando fezes líquidas, esverdeadas e com muco em grande quantidade (frequência de 4 vezes ao dia). O quadro era acompanhado de náuseas, vômitos, febre (38,5°C) e as hipóteses diagnósticas na transferência foram desidratação e pneumonia. O encaminhamento foi feito por fracasso do uso de penicilina benzatina e sulfametoxazol.

Deu entrada no Hospital em estado geral regular, corada, desnutrida++/4+, desidratada++/4+, acianótica, anictérica e afebril (36,8°C), frequência respiratória (FR)= 40mpm, frequência cardíaca (FC)= 124bpm. Não havia linfonodos palpáveis. Na observação da pele e exame otoscópico nada digno de nota; na oroscopia visualizaram-se placas esbranquiçadas como “nata de leite”. A ausculta respiratória revelou murmúrio vesicular presente com roncospinos e estertores subcrepitantes em campo inferior de pulmão direito e estertores crepitantes no mesmo campo do pulmão esquerdo. Ao exame abdominal, constatou-se abdome globoso, normotenso, indolor a palpação, baço e fígado não palpáveis, semicirculo de Skoda negativo, ruídos hidroaéreos positivos. No radiograma de tórax, via-se imagem compatível com opacidade alveolar em bases pulmonares e exames laboratoriais com resultados: Na⁺= 136 mEq/L; K⁺= 3,4 mEq/L. Aventaram-se as seguintes hipóteses diagnósticas: monilíase oral, desidratação grau III, desnutrição grau II (segundo critério de Gomes), diarreia prolongada, broncopneumonia. Foi introduzida terapia de reidratação parenteral com reposição de

eletrólitos, nistatina suspensão, cefalotina e ampicilina.

No segundo dia de internação, a paciente manteve quadro diarréico com piora do estado geral. O baço tornou-se palpável a 1cm da borda costal esquerda, FC= 150bpm, FR= 64mpm e T=38°C.

No terceiro dia a criança encontrava-se em mau estado geral, ictérica ++/4+, dispnéica, com sangramento gengival e lesões petequiais cutâneas. Exames Laboratoriais: Leucócitos= 2.200/mm³, Hb= 8,6g/dL, TP= 20", AP= 48%, TTPA= 55". Pensou-se em Aplasia medular pós-infecciosa. Neste momento, trocou-se a antibioticoterapia para ceftriaxone, no entanto, a paciente faleceu horas depois.

O diagnóstico clínico final foi Broncopneumonia, Septicemia e Aplasia medular pós-infecciosa.

Diagnóstico

A necrópsia evidenciou manchas esverdeadas na pele em todos os membros circundadas por áreas de lesões puntiformes. Em períneo, foram encontradas úlceras descamativas. O esôfago apresentava pequenas úlceras em terço distal; o baço estava aumentado de tamanho com petéquias, e o intestino delgado, a partir do jejuno, continha lesões ulceradas, esparsas e transversais. Os pulmões estavam pouco aerados, com saída de secreção à expressão em base esquerda, onde a coloração também era mais vinhosa.

O exame microscópico pulmonar revelou espessamento dos septos alveolares por edema e, principalmente, infiltração celular (macrófagos, plasmócitos e, principalmente, histiócitos maduros) com material fibrinóide nos alvéolos. Nos vasos pulmonares de pequeno calibre, hemácias estavam aglutinadas difusamente. Em região de lobo inferior esquerdo, houve acúmulo de mononucleares com núcleo viloso, tanto nos espaços alveolares quanto nos septos, sempre da mesma linhagem. Esta mesma área estava cercada por material amorfo, eosinofílico e homogêneo. Com base nesses

achados, presumiu-se o diagnóstico necroscópico como Síndrome de Letterer-Siwe.

CONCLUSÃO

Esta síndrome é de rara ocorrência (1 para cada 10 mil habitantes, predominando no sexo feminino na proporção 2 : 1)⁸, seu diagnóstico é difícil sendo importante a manifestação sistêmica, muitas vezes inespecífica e subestimada. A presença de histiócitos maduros e imaturos não é fundamental para elucidação diagnóstica, já os grânulos de Bribeck (Estrutura pentalamina, de forma variável, sendo a mais freqüente tubular com uma extremidade dilatada)¹⁰, visíveis à microscopia eletrônica, dão certeza do mesmo¹².

O padrão radiológico esperado para esta doença seria infiltrado intersticial em ambos os pulmões com predominância de lobos superiores e médio; presença⁶ e nódulos (5mm de diâmetro) e cistos (10mm de diâmetro)⁹ em distribuição peribronquiolar e centrolobular¹⁰, imagens que a paciente não apresentava. A infiltração dos alvéolos pela células de Langerhans mimetiza secreção comum; sendo indiferenciável a não ser por tomografia de alta definição ou ressonância magnética.

Esta doença é de rara manifestação pulmonar isolada em crianças, com maior freqüência em adultos tabagistas², o que tornou seu diagnóstico ainda menos provável devido à expressão sistêmica de pequena intensidade, mimetizando quadro pulmonar solitário.

Outros exames subsidiários que poderiam ajudar na resolução do caso seriam: biópsia pulmonar, de pele, ou óssea e análise do lavado brônquico com uso de radioimunoensaio para proteína S-100 nas células de Langerhans² e imuno-histoquímica para Atpase, alfa-D-monoxidase¹².

O tratamento é feito com corticosteróide, quimioterapia e em casos extremos transplante pulmonar². Em 50% dos pacientes, a doença crônica com perda progressiva da função pulmonar.

As complicações que geralmente ocorrem são: pneumotórax espontâneo, fibrose pulmonar

difusa intersticial, diabete insípida e distúrbios do crescimento por invasão da glândula pituitária¹.

Alguns diagnósticos diferenciais: enfisema, fibrose pulmonar idiopática, bronquiectasia e outras afecções intersticiais pulmonares⁷. A sobrevida é de 16% após dois a sete anos do diagnóstico e o acometimento pulmonar parece não afetar o prognóstico dos pacientes⁸.

REFERÊNCIAS

1. Adam Medical Encyclopaedia [online]. Available from: URL: <http://www.medlineplus.adam.com>
2. Al-Jahdali H, Al-Simemeri A, Ba Mjleh H, Al-Moamary M. Pulmonary histiocytosis X [dissertation]. Riyad, Saudi Arabia: Departments of Medicine/Pulmonary and Pathology, King Fahad National Guard Hospital; 1998. Available from: URL: <http://www.kfshrc.edu.sa/annals/185/98-082.html>
3. Arico M, Nichols K, Whitlock JA, Arceci R, Haupt R, Mittler V, *et al.* Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 1999; 107(4): 883–8.
4. Egeler RM, D'angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127:1–11.
5. Freundlich E, Amit S, Montag Y, Suprun H, Nevo S. Familial occurrence of Letterer–Siwe disease. *Arch Dis Child* 1972; 47:122–5.
6. Galvin JR, D'alessandro MP. Primary pulmonary histiocytosis X, electric diffuse lung: the diagnosis of lung disease. [dissertation]. Iowa City: University of Iowa, Institute Health Care; Nov 1999. Available from: URL: <http://www.vh.org/Providers/teachingFiles/ITTR/HistiocytosisX/HX.PaMagCystsArr.html>
7. Galvin JR, D'alessandro MP, Kurihara Y. Pulmonary histiocytosis X (Eosinophilic granuloma) [dissertation]. Iowa City: University of Iowa Health Care, The International Thoracic Teaching Resource: diseases of uncertain etiology; 1999.
8. Ha SY, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. Lung involvement in Langerhans cell histiocytosis: prevalence, clinical features and outcome. *Am Acad Pediatr* 1989; 3:466-9.
9. Kulwicz EL, Lynch DA, Aguayo SM, Schwarz MI, King TE Jr. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics* 1992; 12:515-26.
10. Kumar V, Cotran RS, Robins SL. *Patologia básica*, 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
11. Moore AD, Godwin JD, Muller ML, Naidich DP, Hammar SP, Buschman DL. Pulmonary Histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989; 72(1):249-54.
12. Santos–Machado TM, Cristófani LM, Almeida MTA, Maluf PT, Costa PA, Pereira MA, *et al.* Disseminated Langerhans cell histiocytosis and massive protein-losing enteropathy. *Braz J Med Biol Res* [serial online] 1999 sept; 32(9):1095-9. Available from: URL: <http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/ITTR/HistiocytosisX/HistiocytosisX.html>

Recebido para publicação em 30 de outubro de 2000 e aceito em 1 de julho de 2002.