Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

CASO INTERATIVO

Uma paciente com pneumonia, otorreia e icterícia. Qual o diagnóstico?

A patient with pneumonia, otorrhea and jaundice. What is the diagnosis?

Autores: Patricia Fernandes Barreto Machado Costa[2], Adriana Paiva Mesquita[3], Giuseppe Maria Santalucia[4], Stella Alonso Coto Dominguez[5]
Coordenadoras: Sandra Mara Amaral[1], Patricia Fernandes Barreto Machado Costa[2]

Menina de 15 meses de idade, apresentando desde os nove meses emagrecimento e aumento do volume abdominal. Procurou assistência médica, sendo prescrito mebendazol suspensão. Cerca de 1 mês após, surgiram tosse, dispneia, coriza hialina. Retornou ao serviço médico, sendo diagnosticada bronquiolite viral aguda e otite média aguda. Prescrita amoxacilina oral por 14 dias, inicialmente com melhora parcial, porém, após 15 dias, houve piora do quadro respiratório. Foi internada com diagnóstico de pneumonia bacteriana aguda durante 20 dias. Nesse período, foi medicada com penicilina cristalina, oxigênio por cateter nasal e nebulização com broncodilatador de curta duração. Ao exame físico, observou-se icterícia e por este motivo foi encaminhada ao Serviço de Hepatologia.

Quinze dias após a alta, apresentou febre de 38,5ºC, dispneia com taquipneia e tosse seca, procurando a emergência pediátrica. Foi diagnosticada pneumonia bacteriana e indicada internação.

Ao exame físico, apresentava-se emagrecida, hipoativa, porém reativa ao manuseio, hipocorada (2+/4+). Acianótica em ar ambiente, perfusão capilar lentificada, ausência de baqueteamento digital. Otorreia purulenta bilateralmente. Exame neurológico sem alterações. Expansibilidade pulmonar preservada, ausência de esforço respiratório, taquipneia (FR = 58 irpm). Murmúrio vesicular audível bilateralmente com estertores crepitantes em ambos os pulmões. Ausculta cardíaca normal. Abdome globoso, distendido, com cicatriz umbilical retificada, timpânico a percussão, espaço de Traube ocupado. Fígado palpável a 5,0 cm de rebordo costal direito e a 3,0 cm de rebordo costal esquerdo. Genitália feminina com presença de dermatite importante em região de fralda, com áreas de descamação e sangramento. Três lesões ulceradas em região inguinal sem secreção, mas, segundo a responsável, anteriormente havia drenagem de secreção piosanguinolenta. Articulações livres. Gânglios palpáveis em cadeias cervical posterior, anterior, submandibular, submaxilar, supraclavicular direita, axilar e inguinal bilateralmente, maiores de 0,5 cm, firmes, móveis e sem sinais flogísticos.

No couro cabeludo, presença de dermatite seborreica grave envolvendo todo couro cabeludo, região retroauricular bilateral e cervical posterior já em tratamento sem melhora (Figura 1). Lesões maculo-papulares em região abdominal (Figura 2). Radiografia de tórax mostrava infiltrado intersticial bilateral (Figura 3).

Segundo a mãe, as lesões cutâneas e a otorreia purulenta já estavam presentes desde o início do quadro, não respondendo ao tratamento com antifúngico, corticoide local e antibiótico sistêmico.

História gestacional e perinatal sem alterações. Vacinação em dia sem nenhuma reação adversa após imunizações.

Não havia história de contato com paciente com tuberculose, tabagista ou com história de doença pulmonar crônica na família.

[1] Servidora aposentada do Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ.
[2] Professora Pneumologia Pediátrica Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO. Médica do Setor de Pneumologia do IFF/Fiocruz.
[3] Pneumologista Pediátrica do Hospital Municipal Jesus - RJ.
[4] Chefe do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Federal de Bonsucesso - MS.
[5] Ex aluna do Curso de Medicina da UNIRIO.

Endereço para correspondência:
Patricia Barreto Costa.
Instituto Fernandes Figueira. Av. Rui Barbosa, nº 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22250-020. E-mail: pfbcosta@gmail.com

Residência Pediátrica 2015;5(3):110-115

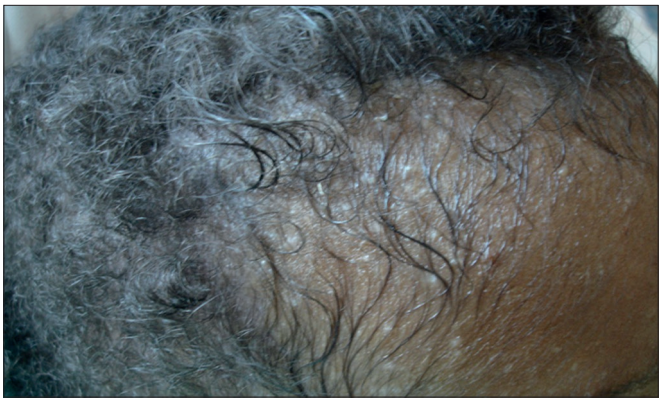


Figura 1. Lesões eczematosas com descamação em todo o couro cabeludo.

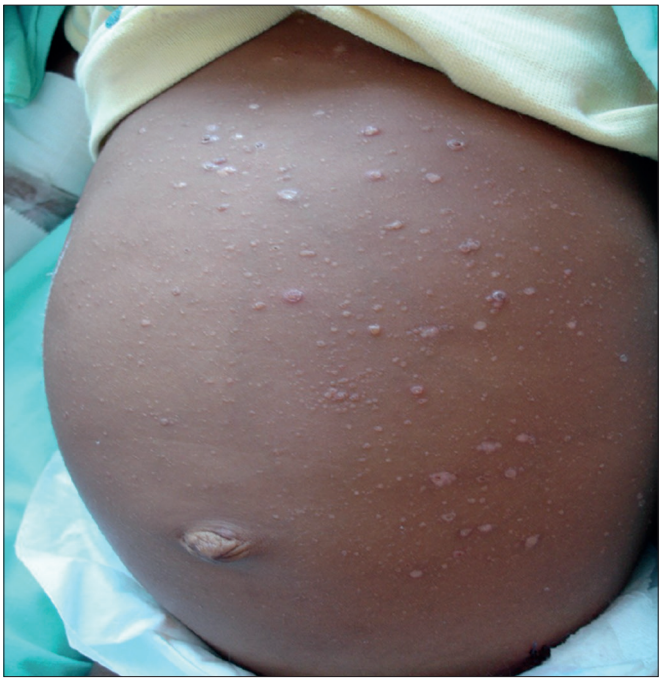


Figura 2. Aumento de volume abdominal com lesões maculo-papulosas em toda a extensão do abdome.

Iniciada terapia endovenosa com cefitriaxone e oxacilina, suporte nutricional por via enteral e investigação para pneumonia persistente, associada à otorreia crônica, hepatopatia e dermatite refratária a tratamento (corticoide, antifúngicos e antibióticos).

Realizada tomografia computadorizada de alta resolução do tórax e RX de crânio (Figuras 4 e 5). Demais exames complementares na Tabela 1.

Realizou-se uma biópsia hepática que evidenciou colestase e trombos biliares secundários a processo obstrutivo. O exame histológico da biópsia de pele mostrou hiper e paraqueratose, crosta central, acantose irregular e significativo infiltrado de células com citoplasma amplo, ovalado e poligonal, com núcleos claros, por vezes, múltiplos. O material obtido da biópsia cutânea foi enviado para imunohistoquímica.

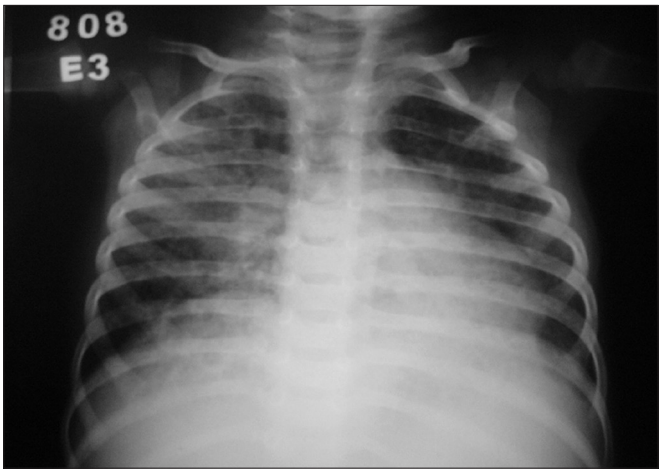


Figura 3. Radiografia de tórax evidenciando imagens heterogêneas de hipotransparência de aspecto algodonoso associadas a infiltrado reticulo-nodular bilateral.

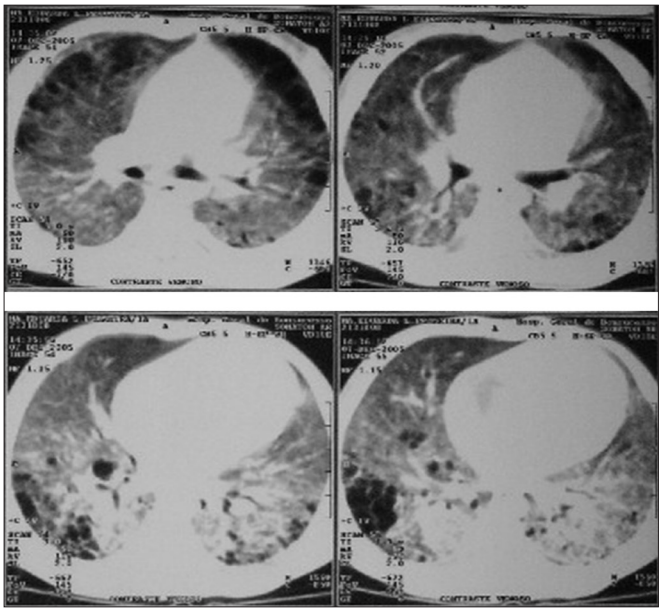


Figura 4. Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax- opacidades, sendo algumas em vidro fosco e lesões císticas.

1 - Qual é o diagnóstico provável?

A) Doença de Rosai Dorfman
B) Linfangiomatose cística
C) Imunodeficiência comum variável
D) Histiocitose de células de Langerhans
E) Síndrome de Wiskot-Aldrich (DWA)

- A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara. É mais comum na infância, mas pode acometer pacientes de todas as faixas etárias. A idade mediana de apresentação é de 30 meses[1-3].
- Pode se manifestar como lesões isoladas, algumas vezes autolimitadas e de bom prognóstico ou como



Figura 5. Radiografia de crânio - lesão lítica em calota craniana.

Tabela 1. Exames complementares.

Exames complementares	
hemograma completo	Ht 26%, Hbg 9,0 g/dl, 12400 leucócitos (0-3-0-0-0-70-17-10) 250.000 plaquetas
Proteína C reativa	2,5 mg/dl
VHS	60 mm em 1 hora
Hemocultura, Urinocultura, *swab* retal	Negativos
EAS	normal
Anti HIV	negativo (2x)
Hepatite A, B, C, sifilis, TORCH	negativo
Doença de Chagas, Epstein Bar	negativo
alfa 1 antitripsina sérica	20 mg/dl (normal)
IgG, IgA, IgM, IgE	1100, 88, 180, 2 mg/dl (normais)
Ultrassonografia de abdômen	hepatoesplenomegalia
BAAR e cultura no lavado gástrico e brônquico	Negativos
PPD intradérmico	não reator (0mm)

uma doença de envolvimento multissistêmico e de curso fatal[2].

- É classificada como doença monossistêmica (unifocal ou multifocal) quando acomete um único órgão ou sistema. O envolvimento de 2 ou mais órgãos ou sistemas define a forma multissistêmica[4].
- Vários órgãos podem ser acometidos: pele, gânglios linfáticos, ossos, timo, medula óssea, baço, fígado, pulmões, glândulas lacrimais, pituitária e outras áreas do sistema nervoso central[4].
- A linfangiomatose cística é uma malformação congênita dos vasos linfáticos que pode acometer qualquer órgão com exceção de Sistema Nervoso Central (SNC), que é desprovido de vasos linfáticos. Pode se acompanhar de efusões quilosas pleurais, pericárdica e ascite[5].
- Eczemas e exantemas persistentes e refratários ao tratamento podem ser o 1º sinal de imunodeficiências como infecções por HIV e síndrome de hiper IgE e da doença de Wiskot-Aldrich (DWA). A paciente desse relato de caso não apresentava trombocitopenia, o que afasta a possibilidade de DWA e tinha as dosagens de imunoglobulinas normais, portanto, descartando a imunodeficiência comum variável.
- A doença de Rosai-Dorfman é uma forma de histiocitose sinusal que cursa com linfadenopatia intensa[4].

2 - Que exames histoquímicos você pediria para confirmar o diagnóstico?

A) CD 163 e CD 207
B) CD1a e langerina (CD 207)
C) CD1a e fascina
D) Fascina e CD 163
E) Fascina e langerina

- O padrão ouro no diagnóstico da histiocitose de células de Langerhans é a biópsia. O achado de aglomerados anormais de histiócitos CD1a+/CD207+ define o diagnóstico[6]. O aspecto histológico da biópsia cutânea da paciente era compatível com histiocitose, confirmado pela imunohistoquímica com CD1a.
- CD 207 ou langerina é um anticorpo monoclonal dirigido contra uma proteína transmembrana associada com os grânulos de Birbeck[4].
- Grânulos de Birbeck são organelas citoplasmáticas, em forma de bastonete ou de raquete de tênis, identificadas na microscopia eletrônica (ME) dos histiócitos dos pacientes com HCL.
- A confirmação diagnóstica pode ser um desafio, como, por exemplo, nos casos de colangite esclerosante e cirrose, em que devido à ausência de histócitos não se observam grânulos de Birbeck e a imunohistoquímica pode ser negativa[4].
- Anticorpos monoclonais contra fascina, CD163 e fator XIII são técnicas úteis para diagnóstico de lesões histiocísticas mistas como HCL/xantogranuloma juvenil e Doença de Erdheim-Chester/HCL[4].

3 - Qual das afirmativas sobre histiocitose de células de Langerhans é verdadeira?

A) Resulta da transformação neoplásica das células de Langerhans da pele.
B) A mutação BRAFV600E é patognomônica da histiocitose de células de Langerhans.
C) O envolvimento de ossos craniofaciais não indica um risco maior de comprometimento do SNC.
D) No adulto a forma pulmonar isolada está relacionada ao tabagismo.
E) A mortalidade dos pacientes com doença em órgãos de alto risco pode atingir 90%.

- A histiocitose de células de Langerhans resulta da proliferação clonal de células dendríticas, que compartilham características fenotípicas com as células de Langerhans da pele[4]. Entretanto, sabe-se que os histiócitos anormais da HCL são células imaturas provenientes da medula óssea.
- A mutação BRAFV600E é uma mutação ativadora encontrada em 50% dos casos de HCL[6]. Essa mutação gênica é encontrada em outras doenças como neoplasias malignas e também em lesões benignas como o nevus melanocítico[7].
- Os pacientes com envolvimento dos ossos craniofaciais apresentam um maior risco de diabetes insípido e comprometimento do SNC[8].
- No adulto a forma pulmonar isolada está relacionada ao tabagismo e as lesões podem involuir completamente após a cessação do hábito de fumar[6,9].
- Os pacientes com doença em órgãos de alto risco têm sobrevida de quase 90%. A evolução é significantemente pior quando o paciente piora durante as primeiras 6 semanas de tratamento[7].

4 - Em neonato a manifestação inicial mais frequente da histiocitose é (são):

A) Lesões cutâneas
B) Hepatoesplenomegalia
C) Lesão lítica do crânio
D) Pneumopatia intersticial
E) Icterícia colestática

- A histiocitose neonatal é rara. Mais de 50% dos casos se apresentam na forma multissistêmica[10].
- Os achados cutâneos são a manifestação inicial mais frequente[11]. Podem ser observadas vesículas, pápulas, eczema de distribuição seborreica.
- A forma congênita, denominada doença de Hashimoto-Pritzker[12], é caracterizada por pápulas, vesículas e nódulos, algumas vezes urticariformes ou similares a hemangioma. As lesões estão presentes já ao nascimento e geralmente involuem completamente em 2 a 3 meses[2,13].
- Outra forma de apresentação rara no período neonatal é o *"blueberry muffin baby*", caracterizada por lesões maculares, pápulas e nódulos de cor azulada ou purpúrica devido à hematopoiese extramedular. Pode ocorrer em outras doenças como lúpus neonatal, doenças hematológicas, infecções congênitas, doenças metabólicas, neoplasias como neuroblastoma, rabdomiossarcoma e leucemias congênitos[2,13].

5 - Sobre a forma cutânea isolada da HCL, podemos afirmar:

A) É de bom prognóstico e não evolui com o comprometimento de outros órgãos.
B) Em crianças não são necessários exames complementares para avaliar comprometimento sistêmico.
C) Não existe comprometimento de mucosas.
D) Lesões petequiais e lesões necróticas não são observadas.
E) O envolvimento cutâneo mais extenso com lesões perineais e intertriginosas tem menor probabilidade de resolução espontânea.

- A despeito do bom prognóstico, a histiocitose cutânea isolada pode progredir com o envolvimento de outros órgãos e sistemas[14,15].
- Todas as crianças devem ser avaliadas para descartar o envolvimento multissistêmico[14].
- Na revisão de Howarth o comprometimento de mucosas ocorreu em 21% dos pacientes com forma cutânea isolada e em 52% nas formas multissistêmicas[16].
- A presença de petéquias num paciente com lesões similares à dermatite seborreica deve alertar para a possibilidade de HCL[17].

6 - As áreas cutâneas mais acometidas pela HCL são:

A) As flexuras e a região glútea
B) O couro cabeludo e o tronco
C) As flexuras e região palmo-plantares
D) O couro cabeludo e a região glútea
E) O couro cabeludo e a região perineal

- Ng et al.[14] relatam que em sua série de 10 pacientes o couro cabeludo e o tronco foram as áreas mais acometidas e ressaltam que esses dados estão de acordo com os referidos por Donadieu[18] e Punia[19].

7 - Na criança com histiocitose de células de Langerhans a manifestação de comprometimento do SNC mais comum é (são):

A) Doença neurodegenerativa
B) Transtornos do comportamento
C) Convulsões
D) Diabetes insipidus
E) Ataxia

- Em crianças, lesões ósseas na mastoide, esfenoide, órbita, *clivus*, temporal, dos seios da face ou fossa craniana anterior ou média apresentam maior risco de diabetes insipidus e/ou de doença neurodegenerativa no SNC[7,8].
- O diabetes insipidus é a manifestação inicial mais comum do envolvimento do SNC[7,8].
- Em crianças com diabetes insipidus isolado e pedúnculo pituitário espessado, os diagnósticos mais prováveis são a HCL, os tumores de células germinativas e o linfoma[7].

- A ressonância magnética (RM) estrutural, a espectroscopia por RM, além do estudo do potencial evocado somato-sensitivo e auditivo, são métodos complementares que permitem a detecção de lesões neurológicas, mesmo em pacientes assintomáticos ou com manifestações sutis[8].
- O achado mais comum na RM é o granuloma hipofisário-hipotalâmico. O segundo mais frequente é a doença neurodegenerativa caracterizada por alterações simétricas, bilaterais na substância cinzenta cerebelar, algumas vezes comprometendo também a substância branca, os gânglios basais e o tronco cerebral[8].
- O padrão de imagem em geral é homogêneo, mas o quadro clínico é bastante heterogêneo. Observam-se pacientes assintomáticos ou com sintomas sutis até quadros graves com ataxia, tetraparesia espástica, déficits cognitivos e comportamentais[8].

8 - A biópsia ou aspirado da medula óssea está indicada (o):

A) Nas crianças com idade inferior a 3 anos.
B) Nos pacientes com leucocitose acima de 30.000/mm^3.
C) Nos pacientes com citopenias.
D) Nos pacientes com hepatoesplenomegalia.
E) Nos pacientes com adenomegalia generalizada.

- Allen et al.[7] indicam a biópsia de medula óssea em toda criança com idade inferior a 2 anos e nos pacientes com citopenias.
- Os autores também indicam endoscopia e biópsia nos pacientes com mal absorção.

9 - São considerados pacientes de alto risco aqueles com acometimento de:

A) Pituitária e gânglios linfáticos
B) Ossos e medula óssea
C) Pele e pulmão
D) Fígado e baço
E) Pulmão e sistema nervoso central

- São considerados órgãos de alto risco (de mortalidade) o fígado, o baço e a medula óssea. Os pulmões já foram considerados como órgãos de alto risco, mas atualmente não mais o são[7].

10 - Nos pacientes pediátricos os ossos mais acometidos são:

A) Ossos do crânio
B) Vértebras
C) Costelas
D) Fêmur
E) Úmero

- A histiocitose pode acometer o osso na forma monossistêmica, uni ou multifocal e multissistêmica[1].
- As lesões características são líticas, com margens bem definidas, descritas como saca-bocado. Podem ser assintomáticas ou dolorosas e frequentemente circundadas por massa de tecido mole. Em 5 dos 108 casos estudados por Wang, a dor era tolerável, sem exigir medicação analgésica até que claudicação ou fratura patológica ocorresse[1].
- O diagnóstico diferencial da histiocitose óssea são as neoplasias malignas como o linfoma e o sarcoma de Ewing, cujas imagens são similares às da HCL[1].
- O local de acometimento preferencial depende da idade do paciente. Nas crianças o crânio é o local atingido com maior frequência.
- Outros ossos acometidos são as costelas, o úmero e as vértebras. As lesões da coluna podem resultar em colapso da vértebra plana[6].
- Mandíbula e órbita também são acometidas. A propotose resultante do envolvimento orbital tem como diagnóstico diferencial o neuroblastoma e o rabdomiossarcoma[6].
- O acometimento mandibular pode ser a causa de dentes flutuantes, que é uma das manifestações orais da histiocitose.

REFERÊNCIAS

1. Wang J, Wu X, Xi ZJ. Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a clinicopathologic study of 108 cases. World J Pediatr. 2010;6(3):255-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12519-010-0205-0
2. Larsen L, Merin MR, Konia T, Armstrong AW. Congenital self-healing reticulohistiocytosis: concern for a poor prognosis. Dermatol Online J. 2012;18(10):2.
3. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):139-65. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.010
4. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al.; Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(2):175-84. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24367
5. Warin M, Bonnaire B, Deramond H. Generalized cystic lymphangiomatosis of bone with splenic involvement: minor variant of a systemic disease. J Radiol. 2010;91(9 Pt 1):907-10. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363(10)70134-7
6. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. Cancer Control. 2014;21(4):328-34.
7. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2015;126(1):26-35. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-12-569301
8. Sieni E, Barba C, Mortilla M, Savelli S, Grisotto L, Di Giacomo G, et al. Early Diagnosis and Monitoring of Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis. PLoS One. 2015;10(7):e0131635. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131635
9. Routy B, Hoang J, Gruber J. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis with Lytic Bone Involvement in an Adult Smoker: Regression following Smoking Cessation. Case Rep Hematol. 2015;2015:201536.

10. Gee SN, Huang JT Schmidt BA Gellis SE. Rapidly fatal multiorgan Langerhans cell histiocytosis in a neonate. Pediatr Dermatol. 2013;30(5):e85-6.

11. Tan Q, Gan LQ, Wang H. Congenital self-healing Langerhans cell histiocytosis in a male neonate. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015;81(1):75-7. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.148587

12- Hashimoto K, Pritzker MS. Electron microscopic study of reticulohistiocytoma. An unusual case of congenital, self-healing reticulohistiocytosis. Arch Dermatol. 1973;107(2):263-70. PMID: 4346639 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1973.01620170071020

13. Popadic S, Brasanac D, Arsov B, Nikolic M. Congenital self-healing histiocytosis presenting as blueberry muffin baby: a case report and literature review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(3):407. PMID: 22565457 DOI: http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.95482

14. Ng SS, Koh MJ, Tay YK. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: study of Asian children shows good overall prognosis. Acta Paediatr. 2013;102(11):e514-8.

15. Longaker MA, Frieden IJ, LeBoit PE, Sherertz EF. Congenital "self-healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. J Am Acad Dermatol. 1994;31(5 Pt 2):910-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70258-6

16. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer. 1999;85(10):2278-90. PMID: 10326709

17. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. Arch Dermatol. 2010;146(2):149-56. PMID: 20157025 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2009.360

18. Punia RS, Bagai M, Mohan H, Thami GP. Langerhans cell histiocytosis of skin: a clinicopathologic analysis of five cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(3):211-4. PMID: 16766836 DOI: http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.25782

19. A multicenter retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis: 348 cases observed between 1893 and 1993. Arch Dis Child. 1996;75(1):17-24.