

# PNEUMONIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

João BENTO, Carmen BOTELHO, Conceição SOUTO MOURA, António MORAIS

## RESUMO

A Pneumonia Eosinofílica Crónica (PEC) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, caracterizada pela acumulação anormal e marcada de eosinófilos no pulmão. Ocorre maioritariamente em doentes com atopia e asma brônquica. Caracteriza-se por uma apresentação clínica subaguda ou crónica, com eosinofilia periférica e no Lavado Broncoalveolar, e opacidades parenquimatosas bilaterais periféricas, por vezes migratórias, na tomografia computadorizada torácica. Associa-se a um bom prognóstico e boa resposta à corticoterapia sistémica, sendo contudo as recidivas frequentes, durante a diminuição da dose ou após a suspensão da terapêutica. Por esta razão, cerca de metade dos doentes requer corticoterapia sistémica de longa duração.

Descrevem-se dois casos clínicos de PEC, cujo diagnóstico foi efectuado após exclusão de causas conhecidas de eosinofilia pulmonar e que revelam diferenças clínicas, analíticas e imagiológicas, sendo discutidos no âmbito de uma revisão dos dados existentes na literatura sobre a PEC e o diagnóstico diferencial com outras entidades que cursam com eosinofilia pulmonar.

## SUMMARY

### CHRONIC EOSINOPHILIC PNEUMONIA

Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia (ICEP) is a rare disorder of unknown cause, associated with intense and abnormal eosinophilic lung infiltration. Most cases occur in patients with prior history of atopy and asthma. It is characterized by subacute or chronic presentation, alveolar and blood eosinophilia and peripheral pulmonary infiltrates on chest imaging, which are sometimes migratory. All treated patients show good and rapid response to systemic corticosteroid therapy and favourable prognosis, however relapses are frequent after weaning or stopping treatment. By this reason, in about one-half of patients long-term systemic corticosteroid therapy is needed.

We describe 2 clinical cases of ICEP which diagnosis was established after exclusion of any known cause of eosinophilic lung disease that represents different clinical, laboratorial and radiological patterns of this disease and are discussed in the context of the available data about ICEP and the differential diagnosis with other causes of pulmonary eosinophilia.

J.B., A.M.: Serviço Pneumologia. Hospital S. João. Porto  
C.B.: Serviço de Imunoalergologia. Hospital S. João. Porto  
C.S.M.: Serviço de Anatomia Patológica Hospital S. João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A Pneumonia Eosinofílica Crónica (PEC) é uma doença rara de etiologia desconhecida caracterizada pela acumulação anormal e marcada de eosinófilos a nível pulmonar, tendo sido descrita pela primeira vez por Carrington em 1969<sup>1-7</sup>. Apesar de a sua frequência ser desconhecida, estima-se que a sua incidência seja inferior a 0,1 casos/100.000 pessoas/ano, contribuindo, segundo vários registos, com menos de 2,5% dos casos de doenças do interstício pulmonar<sup>3,4,8</sup>.

Pode afectar qualquer grupo etário, embora seja extremamente rara na infância, sendo a idade média na altura do diagnóstico de 45 anos<sup>2</sup>. É cerca de duas vezes mais frequente no sexo feminino<sup>2,9,10</sup>. Cerca de 63% dos doentes têm história de atopia, incluindo asma, rinite e conjuntivite alérgicas, alergia a fármacos ou eczema<sup>2,9,11</sup>. A prevalência de asma brônquica em doentes com PEC é altamente variável, consoante as séries, situando-se entre os 28 e os 64%<sup>2,7,9-11</sup>.

A apresentação clínica é geralmente subaguda ou crónica, existindo, em regra, queixas durante mais de um mês antes de se estabelecer o diagnóstico<sup>3,4</sup>. Numa série de 62 doentes, Marchand et al observaram uma média de intervalo de tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico de 4 meses, tendo esta demora sido atribuída à inespecificidade do quadro<sup>2</sup>. O quadro clínico engloba sintomas respiratórios (tosse, expectoração, dispneia progressiva e pieira) e sistémicos (febre, sudorese nocturna, mal-estar, astenia e emagrecimento)<sup>2-10</sup>. A auscultação pulmonar pode revelar crepitações inspiratórias (20%) ou sibilos expiratórios (23,3%), isoladamente ou em combinação (15%)<sup>2-4</sup>. Sintomas ou sinais extra-pulmonares não são comuns, devendo na sua presença serem considerados outros diagnósticos diferenciais, nomeadamente o Síndrome de Churg-Strauss (SCS) e o Síndrome Hipereosinofílico Idiopático (SHI).

A eosinofilia no sangue periférico, geralmente  $> 1000/\text{mm}^3$  está presente na maioria dos casos, sendo referidas em cerca de 95% dos doentes<sup>2-4,12</sup>. Os níveis totais de imunoglobulina E (IgE) estão elevados em cerca de metade dos doentes, sendo os valores superiores naqueles com história de asma ou atopia<sup>2-4,10</sup>.

Embora cerca de 70% dos doentes apresentem alterações no estudo funcional respiratório, este revela diversidade em relação aos padrões apresentados, estando descrito que cerca de 32% apresentem um padrão restritivo e 36% um padrão ventilatório obstrutivo, sendo este o mais comum nos doentes asmáticos<sup>2,3,9</sup>. A difusão alvéolo-capilar encontra-se reduzida em cerca de 1/4 dos casos<sup>2</sup>. Na gasometria arterial constata-se, frequentemente, hipoxemia

ligeira a moderada<sup>3,6,9</sup>, sendo excepcional o desenvolvimento de insuficiência respiratória grave com necessidade de suporte ventilatório, ao contrário do que acontece na Pneumonia Eosinofílica Aguda (PEA)<sup>2,3,13,14</sup>.

Os achados imagiológicos mais frequentes são infiltrados parênquimatosos periféricos de predomínio subpleural, maioritariamente bilaterais (entre 50% e 75%), sendo migratórios em cerca de 25,5% dos casos<sup>2-4,9,10</sup>. A sua densidade é diversa, sendo mais frequentes as opacidades em vidro despolido e consolidações com broncograma aéreo, descritas em cerca de 73% dos doentes<sup>2-4</sup>. O derrame pleural é raro, ao contrário do que acontece na PEA, tendo sido observado apenas em 10% dos doentes avaliados por Marchand<sup>2</sup>.

A contagem diferencial de células no lavado broncoalveolar (LBA) revela eosinofilia em todos os doentes com PEC, observando-se uma eosinofilia  $\geq 40\%$  na grande maioria (80,5%), sendo este valor muito sugestivo de PEC<sup>2,3,4,12</sup>.

O diagnóstico da PEC baseia-se em critérios clínicos, analíticos e imagiológicos, não sendo, geralmente, necessária a confirmação histológica<sup>3,4</sup>. Na realidade, na série de Marchand et al, apenas 12,9% dos doentes foram submetidos a biopsia pulmonar transbrônquica e 6,5% a biopsia pulmonar cirúrgica<sup>2</sup>. Quando realizada, os achados histopatológicos na biopsia pulmonar caracterizam-se por infiltrados intersticiais e alveolares com predomínio franco de eosinófilos em várias fases de desgranulação<sup>2-4,6,9</sup>. Pode ocorrer infiltração vascular pulmonar por eosinófilos, sem que haja alterações de vasculite necrotizante ou granulomatosa<sup>3,11,15</sup>. Há raros casos descritos de PEC com fibrose pulmonar, sendo as alterações fibróticas intersticiais mínimas<sup>9,16</sup>. Focos de pneumonia organizativa e reacções focais do tipo Pneumonia Intersticial Descamativa são um achado associado comum<sup>3,4,9,16</sup>.

Os doentes com PEC apresentam uma excelente resposta à corticoterapia sistémica (CCTS), observando-se uma regressão imediata dos sintomas e da eosinofilia sérica (48 horas em 82% dos doentes) e das alterações imagiológicas em poucos dias (uma semana em 69% dos doentes), não havendo no entanto consenso relativamente à dose e à duração desta terapêutica<sup>2-4,17</sup>. Apesar da excelente eficácia desta terapêutica, o que confere um prognóstico favorável, estão descritas recidivas em até 50% dos casos após redução da dose ou suspensão da corticoterapia<sup>2-6</sup>. Apesar de a corticoterapia inalada usada de forma isolada ser ineficaz no tratamento da PEC, tem sido sugerido que a sua prescrição em doses elevadas se pode associar a uma redução da dose de CCTS, ou mesmo permitir a sua suspensão, com diminuição do risco de recidiva<sup>3,10,15</sup>.

Apesar do prognóstico favorável associado à PEC, menos de 10% dos casos recuperam ou melhoram espontaneamente<sup>3,4,7,9</sup>. O desenvolvimento de sequelas parenquimatosas e a evolução para fibrose com alterações funcionais importantes e irreversíveis é rara, estando descrita em < 5% dos casos<sup>2,16</sup>. A morte secundária à PEC é extremamente rara<sup>6</sup>.

**CASOS CLÍNICOS**

**Caso 1**

Sexo feminino, 49 anos, com asma brônquica, sem sintomas relacionados ou necessidade de medicação, desde a adolescência. Apresentou tosse seca, pieira, dispneia de esforço com agravamento progressivo, com um ano de evolução, apesar de ter sido medicada com broncodilatador e corticóide inalados (*Salmeterol 50 µg e Fluticasona 250 µg, de 12 em 12 horas*). Negava sintomas respiratórios além dos referidos, sintomas extra-respiratórios ou constitucionais. Não referia alergias conhecidas. Negava consumo de outra medicação, para além de contraceptivo oral e da terapêutica inalada referida. Ao exame objectivo era de salientar apenas a presença de sibilos expiratórios e prolongamento do tempo expiratório. No estudo efectuado verificou-se eosinofilia periférica de 28% (3,1x10<sup>9</sup>/L), síndrome ventilatório obstrutivo moderado (*CVF 2,38L (80,3%); VEMS 1,64L (64,9%); VEMS/CVF 68,9%; CPT 4,69L (96,9%); VR 2,09L (123%); DLCO 5,33 mmol/min/KPa (66,3%) DLCO/VA 1,61 mmol/min/KPa/L (96,9%)*) e normalidade dos parâmetros da gasometria arterial (*pH 7,4; pO2 89,3 mmHg; pCO2 37,1 mmHg; SatO2 97,5%; HCO3 22 mmol/L*). A tomografia computadorizada torácica com cortes de alta resolução (TC-AR) revelava imagens de opacificações parênquimatosas em vidro despolido, de predomínio subpleural, dispersas (Figura 1).

A contagem diferencial de células na amostra do LBA revelou alveolite eosinofílica intensa (56,4%) (Figura 2 e Quadro 1).

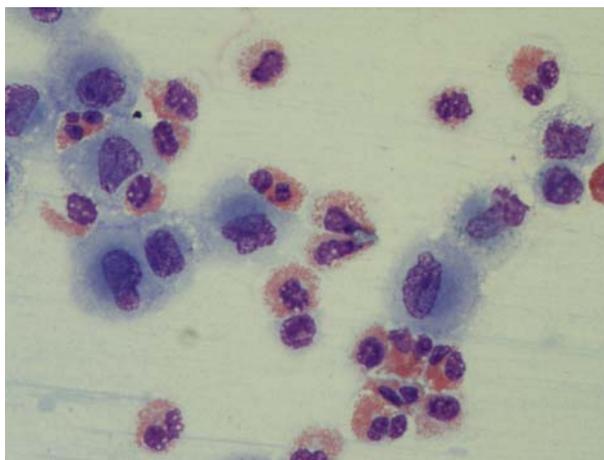


Fig. 2 – Lavado bronco-alveolar (Caso 1). Alveolite eosinofílica intensa (56,4%)

O estudo microbiológico (bactérias, vírus, fungos e parasitas) e a pesquisa de células malignas da amostra do LBA foram negativos.

O estudo das imunoglobulinas (Ig) séricas revelou uma IgE total normal (64 kU/L) e uma IgE para

Quadro 1 – Contagem diferencial de células do Lavado Broncoalveolar

	Caso 1		Caso 2	
Volume recuperado	106 ml		120 ml	
Celularidade	4,6*10 <sup>5</sup> /ml		4,6*10 <sup>5</sup> /ml	
Macrófagos	190	38%	98	21,4%
Linfócitos	21	4,2%	16	3,4%
Neutrófilos	5	1%	223	48,4%
<b>Eosinófilos</b>	<b>282</b>	<b>56,4%</b>	<b>119</b>	<b>26%</b>
Mastócitos	0	0%	1	0,2%
Multinucleados	2	0,4%	3	0,6%



Fig. 1 – TC-AR (Caso 1)

Pequenos focos de consolidação parenquimatosa, com distribuição predominantemente periférica e subpleural, associados a alguns focos de densificação em vidro despolido, isolados ou na periferia destas lesões. O restante parênquima pulmonar não apresenta alterações.

*Aspergillus fumigatus* negativa (< 0,10 kU/L). O estudo parasitológico de fezes e a ecografia abdominal para despiste de foco parasitário foram negativos. Assim, após exclusão de causas conhecidas de eosinofilia pulmonar, foi instituída CCTS, com Prednisolona oral (0,5 mg/Kg/dia durante seis semanas, 0,25 mg/Kg/dia, durante quatro semanas, seguida de diminuição progressiva de duas em duas semanas, até à suspensão). Observou-se melhoria rápida dos sintomas, logo na primeira semana, para além da normalização das alterações funcionais e a regressão das imagens radiológicas. Após suspensão da CCTS manteve-se com broncodilatador e corticóide inalados, apresentando-se com regressão total da doença, durante dois meses. Nessa altura constatou-se recidiva com agravamento clínico e funcional e reaparecimento das alterações imagiológicas. Reiniciou CCTS, em doses idênticas à do primeiro esquema, observando-se, tal como no primeiro episódio, uma boa resposta à terapêutica, estando no entanto orientada para uma prescrição de corticóide mais prolongada que o esquema prescrito inicialmente.

### Caso 2

Sexo masculino, 50 anos, não fumador, antecedentes patológicos irrelevantes, nomeadamente sem história de asma ou alergia. Não fazia habitualmente qualquer medicação. Quadro de tosse, pieira e dispneia de esforço, com cerca de 2 anos de evolução, tendo sido medicado nessa altura com terapêutica inalatória (*formoterol 12 µg + budesonide 200 µg, de 12 em 12 horas*), não apresentando qualquer melhoria. Sem outras queixas respiratórias, extra-torácicas ou constitucionais. Ausência de eosinofilia periférica. Funcionalmente apresentava uma síndrome ventilatório restritivo moderado (*CVF: 3,11L (81,9%); VEMS: 2,76L (88,3%); VEMS/CVF 88,7%; VR: 1L (51,2%); TLC:*

*3,83L (64,4%); DLCO: 19,6 mL/mmHg/min (77%); DLCO/VA: 4,67 mL/mmHg/min/L (107%)*). Na TC-AR visualizavam-se densificações do parênquima peribroncovascular, com zonas de vidro despolido, nos lobos superiores e alterações fibróticas mais evidentes no lobo médio, língua e lobos inferiores (Figura 3).

A contagem celular total e diferencial no LBA revelou alveolite eosinofílica (26%) e neutrofílica (48%) (Quadro 1), tendo sido negativo o estudo microbiológico (bactérias, vírus, fungos e parasitas) e a pesquisa de células malignas.

Dado o estudo efectuado não ter sido conclusivo, o doente foi submetido a biopsia pulmonar cirúrgica que revelou parênquima pulmonar de arquitectura globalmente preservada, com padrão morfológico de pneumonia intersticial descamativa (*Descamative Interstitial Pneumonia (DIP)*), associada à presença de numerosos eosinófilos, aspectos estes sugestivos de se tratar de um padrão *DIP-like* no contexto de pneumonia eosinofílica (Figura 4).

O nível sérico de IgE total era normal (30kU/L) assim como os testes cutâneos e as precipitinas do *Aspergillus fumigatus* foram negativos. O estudo parasitológico de fezes foi igualmente negativo e a ecografia abdominal não mostrou alterações. Assim, face ao diagnóstico de PEC, foi instituída terapêutica com prednisolona oral, dose inicial de 1mg/Kg/dia. Apesar da melhoria clínica, normalização funcional respiratória e regressão total das alterações imagiológicas após introdução de CCTS, o doente manteve um quadro clínico de asma brônquica, o que levou a um curso terapêutico algo irregular, nomeadamente em relação à diminuição da dose de CCTS, com necessidade de manter para além de corticóide e β2 agonista de longa duração por via inalatória, baixas doses de corticóide por via sistémica, estando actualmente com 10 mg de prednisolona/dia.

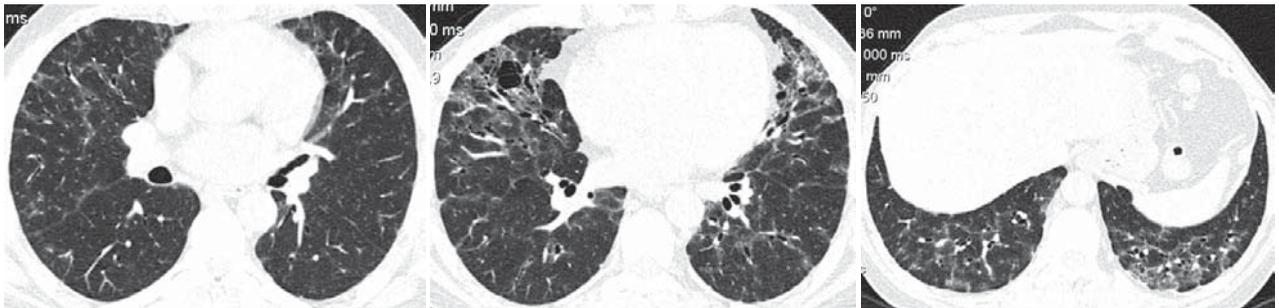


Fig. 3 – TC-AR (Caso 2)

Densificações do parênquima peribroncovascular, com zonas de vidro despolido, nos lobos superiores e alterações fibróticas mais evidentes no lobo médio, língua e lobos inferiores

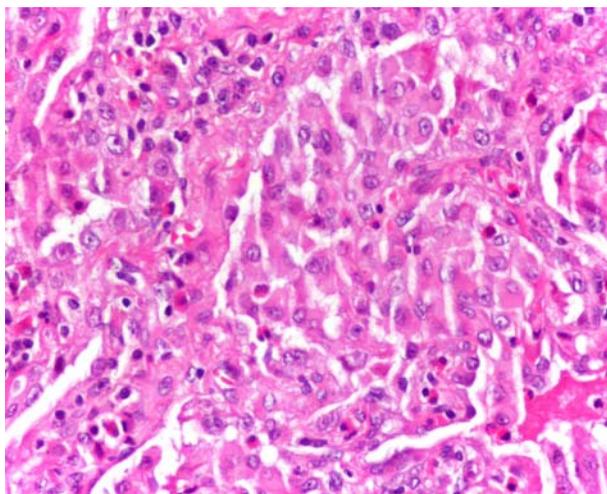
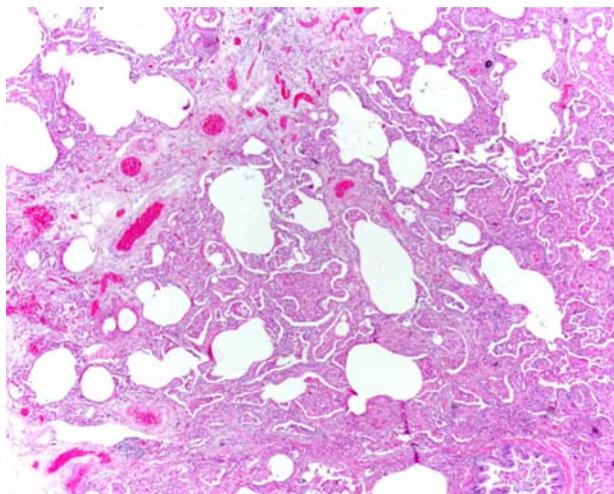


Fig. 4 – Biopsia pulmonar cirúrgica (Caso 2). Parênquima pulmonar de arquitetura globalmente preservada, com padrão morfológico de pneumonia intersticial descamativa (DIP), associada à presença de numerosos eosinófilos, aspectos estes sugestivos de se tratar de um padrão DIP-like no contexto de pneumonia eosinoflica

**DISCUSSÃO**

Apesar de não existirem critérios estabelecidos para o diagnóstico de PEC, este baseia-se geralmente na associação de: (1) sintomas respiratórios, geralmente com mais de duas semanas de evolução; (2) eosinofilia alveolar e/ou no sangue periférico (> 40% de eosinófilos na contagem diferencial de células em amostra de LBA e > 1000 eosinófilos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico); (3) infiltrados pulmonares, geralmente com predomínio à periferia; (4) exclusão de outra causa conhecida de doença pulmonar eosinoflica<sup>3,4</sup>.

Várias entidades clínicas bem definidas estão associa-

das ao desenvolvimento de eosinofilia pulmonar (Quadro 2). O diagnóstico de PEC é pois, de exclusão, pelo que na presença de eosinofilia pulmonar terão que ser descartadas outras doenças pulmonares eosinoflicas, umas de etiologia conhecida e outras idiopáticas.

Dentro das de etiologia conhecida encontram-se as secundárias a fármacos, agentes tóxicos e radioterapia. Existem cerca de 20 fármacos descritos como causa de pneumonia eosinoflica, sendo os mais comuns os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteróides, particularmente os salicilados<sup>3, 4, 17</sup> (Quadro 3).

Este tipo de pneumonia eosinoflica pode desenvolver-

Quadro 2 – Doenças pulmonares eosinoflicas

<b>Idiopáticas</b>	- Envolvimento pulmonar isolado	Pneumonia eosinoflica crónica; Pneumonia eosinoflica aguda
	- Envolvimento multi-sistémico	-Síndrome de Churg-Strauss -Síndrome hipereosinoflico idiopático
<b>De causa conhecida</b>	- Parasitária -Aspergilose broncopulmonar alérgica ou outra micose broncopulmonar alérgica -Outros agentes infecciosos -Fármacos, agentes tóxicos ou radioterapia (mama)	

Quadro 3 – Fármacos que podem causar pneumonia eosinoflica:

<b>Anti-inflamatórios</b>	Ácido acetilsalicílico; Ácido para-aminosalicílico; Diclofenac; Ibuprofeno; Naproxeno; Piroxicam; Sulindac
<b>Antibióticos</b>	Etambutol; Isoniazida; Minociclina; Nitrofurantoina; Penicilinas; Sulfonamidas; Tetraciclina; Trimetoprim-sulfametoxazol
<b>Outros</b>	Azatioprina; Captopril; Factor estimulador de colónias de granulócitos e monócitos (GM-CSF); Fenitoína; Metotrexato; Tamoxifeno

se de forma insidiosa, semelhante à PEC, com dispneia, tosse e febrícula, num indivíduo que já se encontra medicado há vários meses, ou mesmo anos<sup>17</sup>. No entanto, outros casos têm um curso mais agudo, por vezes com insuficiência respiratória requerendo suporte ventilatório<sup>17</sup>. Outros tóxicos, nomeadamente, L-triptofano, drogas ilícitas, em particular heroína e cocaína, têm sido igualmente relacionados com síndromes pulmonares eosinofílicas. Uma anamnese cuidadosa torna-se fundamental no despiste do consumo de qualquer destas substâncias. A regressão após suspensão da droga envolvida, constitui um forte indício etiológico, sendo contudo necessária, em alguns casos, terapêutica concomitante com CCTS<sup>17</sup>. Encontram-se casos descritos de doentes que desenvolveram quadro semelhante ao da PEC após radioterapia para carcinoma da mama<sup>17</sup>. Também aqui se verifica uma rápida e favorável evolução clínica e imagiológica após CCTS, ocorrendo porém, em algumas doentes, recidiva após suspensão deste tratamento.

Outra das causas conhecidas é a Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) na qual se verifica uma reacção imunológica alérgica a nível brônquico e do parênquima pulmonar adjacente contra antigénios do *Aspergillus fumigatus* sendo também observado um quadro semelhante em relação a outros fungos. Caracteriza-se por asma, infiltrados pulmonares migratórios, eosinofilia sérica e alveolar, bronquiectasias centrais, IgE total elevada, testes cutâneos positivos, IgE específica e precipitinas positivas para o *Aspergillus*<sup>3,17</sup>. O tratamento das exacerbações da ABPA acenta na CCTS, sendo que os corticóides inalados podem ser uma útil terapêutica adjuvante, permitindo uma redução da dose de CCTS.<sup>17</sup> A terapêutica adicional com itraconazol tem permitido uma redução da dose de CCTS, bem como da taxa de exacerbações<sup>17</sup>.

A infecção parasitária representa a principal causa de pneumonia eosinofílica no mundo<sup>17</sup>. Alguns parasitas, particularmente nemátodes, têm sido envolvidos, sendo os mais comuns o *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Taenia saginata*, *Trichinella spiralis* e *Fasciola hepática*<sup>3,4</sup>. Nos residentes ou indivíduos com viagem recente para zonas tropicais deve ser alargada a pesquisa a outros agentes como o *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma haematobium*<sup>3,4</sup>. As manifestações clínicas são inespecíficas, nomeadamente tosse, dispneia, febrícula, anorexia e mal-estar, sendo necessária uma forte suspeita clínica e epidemiológica para se obter o diagnóstico. Radiologicamente, podem ser observados infiltrados parenquimatosos, que podem persistir durante mais de um ano em 2/3 dos doentes<sup>17</sup>. A eosinofilia no sangue periférico e no LBA é geralmente proeminente<sup>17</sup>. O diagnóstico ba-

seia-se em exames serológicos e parasitológico das fezes<sup>1,3,4,17</sup>. Nem sempre é possível isolar o agente etiológico no exame patológico do pulmão. O tratamento baseia-se em fármacos anti-parasitários, podendo ser útil a CCTS<sup>17</sup>.

Entre as eosinofílias pulmonares de causa desconhecida encontram-se entidades que, apesar da sua raridade, se associam geralmente a um quadro clínico agudo, com necessidade da obtenção de um diagnóstico célere.

A Pneumonia eosinofílica aguda (PEA) difere da PEC quer pela sua mais rápida instalação, com uma demora de diagnóstico habitualmente entre os sete e os 14 dias, quer pela maior gravidade dos sintomas<sup>3,4,17-19</sup>. Ao contrário da PEC, não existe habitualmente história de atopia nem predisposição por sexo<sup>3,4</sup>. Manifesta-se por um quadro idêntico ao de uma pneumonia aguda da comunidade, sendo a insuficiência respiratória frequente na apresentação, por vezes com necessidade de suporte ventilatório<sup>3,4,17-19</sup>. Em termos imagiológicos, os infiltrados são difusos e não exibem predomínio pela periferia que caracteriza a PEC<sup>3,4</sup>. O derrame pleural é comum e, por vezes bilateral<sup>3,4,17,18</sup>. A eosinofilia periférica é observada em 1/2 dos doentes, sendo a contagem diferencial de células em amostra de LBA fundamental para o diagnóstico, mostrando, em média, uma percentagem de eosinófilos entre 37 e 54%<sup>3,4,17-19</sup>. Apesar de a PEA poder melhorar espontaneamente, a CCTS é recomendada. Ao contrário da PEC, não estão descritas recidivas após suspensão de CCTS<sup>3,4</sup>.

O Síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite eosinofílica sistémica, muito rara, que ocorre principalmente na quarta e quinta décadas de vida, geralmente em doentes com história de atopia, asma ou rinite alérgica. A clínica de asma, geralmente grave e progressiva, por vezes corticodependente, precede habitualmente o início da vasculite em cerca de três a nove anos<sup>17</sup>. Caracteriza-se por inflamação eosinofílica e granulomatosa que envolve o tracto respiratório, seguida de uma reacção vasculítica necrotizante, que pode afectar vários tecidos, mais frequentemente, o coração, o tracto gastrintestinal, a pele e o sistema nervoso central. A radiografia de tórax pode manter-se normal, durante todo o curso da doença<sup>17</sup>. Os infiltrados pulmonares ocorrem em cerca de 1/2 dos casos e são idênticos aos observados na PEC<sup>20</sup>. A biópsia das lesões cutâneas é o procedimento mais simples para se obter o diagnóstico<sup>17</sup>. A contagem diferencial de células no LBA revela eosinofilia, geralmente intensa, que ultrapassa por vezes os 60%<sup>17</sup>. Cerca de 1/2 dos doentes com SCS apresentam autoanticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos com padrão perinuclear (p-ANCA)<sup>21</sup>. A eosinofilia sérica, geralmente > 5000/ml, acompanha o curso da vasculite<sup>17</sup>. A CCTS é a base do tratamento do SCS, sendo comuns as recidivas,

podendo ser necessário outros imunossuppressores nas formas mais graves. O curso do SCS segue tipicamente três estádios: asma e rinite, eosinofilia tecidual (semelhante à da PEC) e manifestações extra-pulmonares de vasculite<sup>17</sup>. Têm sido descritos alguns casos de PEC que apresentam manifestações extra-pulmonares *minor* semelhantes às do SCS, mas que não preenchem critérios de diagnóstico (asma, eosinofilia > 1500/ml e vasculite sistémica com envolvimento de  $\geq 2$  órgãos extra-pulmonares)<sup>3</sup>. Apesar de ter sido levantada essa possibilidade, não está clara a existência de uma evolução contínua entre asma, PEC e SCS<sup>3,22,23</sup>.

O Síndrome hipereosinofílico idiopático (SHI) é uma doença heterogénea rara, que se caracteriza por eosinofilia sérica > 1500/mm<sup>3</sup> com mais de seis meses de evolução e infiltração tecidual de eosinófilos, particularmente cardíaca (fibrose endocárdica, cardiomiopatia restritiva), pulmonar (infiltrados pulmonares e derrame pleural) e do SNC<sup>3,17</sup>. Muito mais comum no sexo masculino (9/1), ocorre geralmente entre os 20 e os 50 anos.<sup>17</sup> Apresenta-se habitualmente de forma insidiosa, com queixas respiratórias e, habitualmente manifestações extrapulmonares (cutâneas, cardíacas, neurológicas). O envolvimento pulmonar, presente em 40% dos casos, pode incluir tosse, dispneia, derrame pleural e infiltrados parenquimatosos, habitualmente do tipo intersticial<sup>17</sup>. A eosinofilia observada no LBA pode ser discreta, em contraste com a eosinofilia periférica extremamente elevada<sup>17</sup>. Menos de metade dos doentes responde favoravelmente à CCTS, podendo ser necessário recorrer a outro tipo de tratamento imunossupressor.<sup>17</sup> Recorrendo a este tratamento, o prognóstico do SHI melhorou significativamente, sendo, actualmente a sobrevida aos 10 anos de 70%<sup>17</sup>.

Os dois casos de PEC descritos exemplificam duas formas diferentes de apresentação da doença.

O primeiro caso apresentado poderá ser considerado como tradutor das características desta entidade em todos os parâmetros avaliados. A doente tinha antecedentes pessoais de asma brônquica e a doença apresentou-se com um quadro clínico subagudo sugestivo de asma brônquica persistente moderada não controlada com a associação de  $\beta_2$ -agonista de longa duração e corticóide inalados. Observava-se igualmente eosinofilia periférica e na TC-AR eram evidentes opacificações em vidro despolido, de limites mal definidos, migratórias e de predomínio periférico. Estas alterações associadas à presença de eosinofilia intensa no LBA, permitem após exclusão de outras causas de eosinofilia estabelecer o diagnóstico de PEC<sup>2-4</sup>.

Contrariamente, no segundo caso descrito o doente não apresentava história anterior de atopia ou asma, o que pode verificar-se em cerca de 1/3 dos doentes<sup>2,7,9-11</sup>. Não se observava igualmente eosinofilia periférica, o que

embora raro, pode acontecer na PEC<sup>2,3,4,6,9</sup>. As alterações na TC-AR também apresentavam variações em relação ao habitualmente descrito na PEC ao serem observadas densificações em vidro despolido com uma distribuição peribroncovascular e alterações fibróticas atípicas<sup>2,3,4,9,10</sup>. A nível do LBA, embora a eosinofilia encontrada estivesse dentro do valor considerado como diagnóstico de um síndrome eosinofílico (26%), não era tão intensa como habitualmente observado na PEC, dado que estes doentes apresentam na sua maioria eosinofílios > 40%<sup>2,5,7,10</sup>. Por outro lado, embora nestes doentes se possa observar no LBA uma elevação dos linfócitos, mastócitos ou neutrófilos, geralmente é de forma ligeira contrariando a neutrofilia intensa de 48%, encontrada neste caso. Apesar de se terem excluído as causas de eosinofilia pulmonar, os achados encontrados não permitiam estabelecer o diagnóstico de PEC, por não cumprimento dos critérios de diagnóstico estabelecidos. Por esse motivo, o doente foi orientado para a realização de biopsia pulmonar cirúrgica, procedimento diagnóstico raro nesta entidade e só justificável na presença de alterações atípicas que não permitam ser englobados nos critérios de diagnóstico referidos<sup>2-4</sup>.

A diferenciação entre os dois casos manteve-se igualmente na sua evolução. No primeiro caso foi prescrita CCTS inicialmente na dose de 0,5 mg/Kg/dia, com redução da dose até à sua suspensão ao fim de oito semanas. Existem opções terapêuticas em que a dose inicial é maior e o tempo de terapêutica é mais prolongado, podendo chegar aos 12 meses<sup>3,4</sup>. Apesar de alguns autores sugerirem que o número de recidivas é menor com um esquema terapêutico com doses mais elevadas de CCTS e com um tempo mais prolongado de prescrição, esta afirmação não se encontra comprovada<sup>3,4</sup>. Por outro lado a dose e a duração da CCTS mantêm-se por estabelecer, dada a falta de estudos direccionados<sup>3,4,17</sup>. Estão descritas, no entanto, recidivas em até 50% dos casos, após redução da dose ou suspensão da CCTS<sup>2,3</sup>. Outros autores têm referido taxas mais elevadas de recidiva, nomeadamente Naughton *et al* que, num *follow-up* de 12 doentes durante 10 anos, observou recidiva em 10 e Jederlinic *et al* que refere taxas de recidiva próxima dos 80%<sup>9,10</sup>. Estas podem ocorrer na fase de redução da dose de CCTS, tendo Marchand *et al* observado que 75% das recidivas ocorreram com doses de prednisolona inferiores a 12,5 mg/dia assim como após a suspensão da terapêutica, quer logo posteriormente ou mesmo meses ou anos após<sup>1,2,9</sup>. As recidivas podem surgir na mesma localização ou em localização diferente da do episódio inicial.<sup>17</sup> Um outro dado que tem sido referido de forma unânime é o facto de as recidivas manterem um padrão de resposta à CCTS idêntico ao do episódio inicial<sup>2,3,9,10</sup>. No caso por

nós descrito, observou-se uma recidiva um mês após a suspensão da CCTS, tendo a doente reiniciado prednisolona inicialmente com uma dose superior à inicial, mais propriamente de 1 mg/Kg/dia. De referir que a doente manteve a corticoterapia inalada, a qual, segundo alguns autores, poderá permitir uma redução da dose de CCTS, assim como diminuir o risco de recidiva<sup>3,10,15</sup>. No entanto, de acordo com Minakushi, a corticoterapia inalada como tratamento primário, usada isoladamente, é ineficaz na PEC.<sup>15</sup> Destaque-se igualmente o facto de os doentes com antecedentes de asma brônquica parecem associar-se a um maior risco de recidivas, o que era o caso presente. No segundo caso por nós descrito, o doente apresentou igualmente uma boa evolução clínica associado a uma normalização dos valores de função respiratória e a uma regressão das alterações imagiológicas. No entanto, como acontece num número considerável de vezes, o doente teve que manter CCTS, neste momento na dose de 5 mg de prednisolona/dia, em associação com corticóide inalado em virtude de necessitar desta terapêutica para controlo dos sintomas de asma brônquica. Efectivamente mais de 50% dos doentes com PEC necessitam de CCTS de longa duração, não só por recidivas, como principalmente pela persistência de sintomas de asma brônquica<sup>2,5</sup>.

Com a descrição destes dois casos clínicos de PEC, quisemos exemplificar diferentes formas de apresentação e evolução desta entidade rara e discuti-los no âmbito da informação publicada sobre esta doença, para além de a comentar no âmbito de outras doenças pulmonares eosinofílicas.

**Conflito de interesses:**

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

**Fontes de financiamento:**

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. ALLEN JN, DAVIS WB: Eosinophilic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1423-8
2. MARCHAND E, REYNAUD-GAUBERT M, LAUQUE D, DURIEU J, TONNEL AB, CORDIER JF: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P) Medicine (Baltimore) 1998;77:299-312
3. MARCHAND E, CORDIER JF: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. Orphanet encyclopedia 2004 <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ICEP.pdf> [Acedido em 30 de Junho de 2009]
4. MARCHAND E, CORDIER JF: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. Orphanet J Rare Dis 2006;1:11-4 <http://www.ajrd.com/content/pdf/1750-1172-1-11.pdf> [Acedido em 30 de Junho de 2009]

5. MARCHAND E, CORDIER JF: Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2006;27:134-141
6. CARRINGTON CB, ADDINGTON WW, GOFF AM et al: Chronic eosinophilic pneumonia. NEJM 1969;280:787-798
7. PEARSON DJ, ROSENOW EC: Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's). A follow-up study. Mayo Clinic Proc 1988;53:73-8
8. THOMEER MJ, COSTABEL U, RIZZATO G, POLETTI V, DEMEDTS M: Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J Suppl 2001;32: 114s-118s
9. JEDERLINIC PJ, SICILIAN L, GAENSLER EA: Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore)1988;67:154-162
10. NAUGHTON M, FAHY J, FITZGERALD MX: Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. Chest 1993;103:162-5
11. MARCHAND E, ETIENNE-MASTROIANNI B, CHANEZ P, LAUQUE D, LECLERC P, CORDIER JF and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P) : Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? Eur Respir J 2003;22:8-13
12. MATSUSE H, SHIMODA T, FUKUSHIMA C: Diagnostic problems in chronic eosinophilic pneumonia. J Int Med Res 1997;25:196-201
13. IVANICK MJ, DONOHUE JF: Chronic eosinophilic pneumonia: a cause of adult respiratory distress syndrome. South Med J 1986;79:686-690
14. LIBBY DM, MURPHY TF, EDWARDS A, GRAY G, KING TK: Chronic eosinophilic pneumonia: an unusual cause of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1980;122:497-500
15. MINAKUCHI M, NIIMI A, MATSUMOTO H, AMITANI R, MISHIMA M: Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. Respiration 2003;70:362-6
16. YOSHIDA K, SHIJUBO N, KOBAYASHI H, MORI Y, SATOH M, MORIKAWA T, ABE S: Chronic eosinophilic pneumonia progressing to lung fibrosis. Eur Respir J 1994;7:1541-4
17. COTTIN V, CORDIER JF: Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005;60:841-857
18. PHILIT F, ETIENNE-MASTROIANNI B, PARROT A, GUERIN C, ROBERT D, CORDIER JF: Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1235-9
19. POPE-HARMAN AL, DAVIS WB, ALLEN ED, CHRISTOFORIDIS AJ, ALLEN JN: Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 334-342
20. LANHAM JG, ELKON KB, PUSEY CD, HUGHES GR: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1984;63:65-81
21. GUILLEVIN L, COHEN P, GAYRAUD M, LHOTE F, JARROUSSE B, CASASSUS P: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 26-37
22. HUETO-PEREZ-DE-HEREDIA JJ, DOMINGUEZ-DEL-VALLE FJ, GARCIA E, GOMEZ ML, GALLEGOS J: Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. Eur Respir J 1994;7:1006-8
23. STEINFELD S, GOLSTEIN M, DE VUYST P: Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome (CSS). Eur Respir J 1994;7:2098