



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte: discussão de um caso clínico e revisão teórica

Inês Fonseca Loureiro Alexandre

Fevereiro'2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte: discussão de um caso clínico e revisão teórica

Inês Fonseca Loureiro Alexandre

Orientado por:

Patrícia Costa Reis

Fevereiro'2020

Resumo

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA) é uma vasculite sistémica rara que se caracteriza pela presença de asma, eosinofilia e vasculite. Embora na maior parte dos casos esta doença se manifeste na idade adulta, existem alguns casos descritos de GEPA em pediatria.

O caso apresentado refere-se a um adolescente de 13 anos, com uma história de asma, de difícil controlo no último ano, que é internado por febre, miosite, artrite e púrpura. Durante o internamento houve um agravamento clínico, tendo-se identificado miopericardite e atingimento pulmonar, com a presença de infiltrados pulmonares e derrame pleural. O doente foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, tendo necessitado de ventilação invasiva e suporte inotrópico. Da avaliação analítica destaca-se leucocitose com eosinofilia muito marcada (34 990 leucócitos/ μ L; 23 160 eosinófilos/ μ L – 63,2%) e ANCA's negativos. Dos exames complementares de diagnóstico realizados destacam-se o mielograma no qual se identificou uma medula óssea hiperclular, com aumento do número de eosinófilos (41%) que não apresentam alterações e a biópsia cutânea que revelou uma vasculite eosinofílica.

Perante a suspeita diagnóstica de GEPA iniciou tratamento com metilprednisolona, 1g por dia, durante três dias, havendo uma rápida melhoria clínica, analítica e imagiológica. Após esta terapêutica iniciou prednisolona (1mg/Kg/dia) e azatioprina, em doses crescentes, até 2,5 mg/Kg/dia.

Em dois anos de seguimento não surgiram recidivas da doença e o doente encontra-se assintomático, mantendo a terapêutica com azatioprina e prednisolona (0,2mg/kg/dia).

Palavras chave: Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte, vasculite

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis characterized by the presence of asthma, eosinophilia and vasculitis. Although it typically appears in adults, there are some cases described in the literature of EGPA with onset during childhood.

We report a case of a 13-year-old boy with a long history of asthma, which worsened in the previous year. The patient was admitted to the hospital due to fever, myositis, arthritis and purpura. A few days later there was a deterioration of his clinical state. It was identified myopericarditis and pulmonary involvement with pulmonary infiltrates and bilateral pleural effusion. The patient was transferred to the pediatric intensive care unit and invasive ventilation and inotropic support were needed. Blood tests showed leucocytosis with significant eosinophilia (34 990 leukocytes/ μ L; 23 160 eosinophils/ μ L – 63.2%) and no ANCA were identified. Myelogram revealed an hypercellular bone marrow with a large number of eosinophils (41%) with no alterations. Biopsy of the skin lesion showed a leukocytoclastic vasculitis with eosinophils.

Considering the possible diagnosis of EGPA, the patient started treatment with intravenous methylprednisolone, 1g per day, during three consecutive days. There was a significant clinical improvement. The patient was, then, started on prednisone (1mg/Kg/day) and azathioprine (2.5mg/Kg/day).

After two years of follow up there were no relapses of the disease and the patient is asymptomatic, treated with azathioprine and prednisone (0.2mg/kg/dia).

Key words: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, vasculitis

Índice

A. Abreviaturas.....	6
B. Revisão	8
1. Introdução	8
2. Epidemiologia.....	8
3. Patogénese	8
3.1. Sistema imunitário	9
3.2. Fatores genéticos.....	10
3.3. Estímulos ambientais	10
4. Histopatologia.....	11
5. Manifestações clínicas	12
6. Diagnóstico	16
7. Diagnóstico diferencial	20
8. Seguimento clínico	21
9. Tratamento	22
10. Prognóstico	25
11. Justificação do trabalho	26
C. Caso clínico.....	27
D. Discussão	33
E. Bibliografia	38
F. Anexos.....	44

A. Abreviaturas

ACR - *American College of Rheumatology*

ALT – Alanina aminotransferase

ANCA – Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos

AST – Aspartato aminotransferase

BVAS - *Birmingham Vasculitis Activity Score*

CK – Creatina quinase

ECG – Eletrocardiograma

ERA-EDTA - *European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association*

EULAR - *European League Against Rheumatism*

FFS - *Five Factor Score*

FGFR1 - *Fibroblast growth factor receptor 1*

GEPA - Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

GGT – Gamaglutamil transferase

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofina

HASM - Asma Hipereosinofílica com Manifestações Sistémicas

Hb – Hemoglobina

HLA - Antígeno leucocitário humano

Ig - Imunoglobulina

IL – Interleucina

IVIG – Imunoglobulinas intravenosas

LABAs - Beta agonistas de longa duração

LDH – Lactato desidrogenase

LTRAs - Antagonistas dos recetores dos leucotrienos

MPO-ANCA - Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos antimieloperoxidase

NT-proBNP – Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B

pANCA - Anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos com padrão perinuclear

PCR – Proteína C reativa

PDGFRA - *Platelet-derived growth factor receptor A*

PDGFRB - *Platelet-derived growth factor receptor B*

PVAS - *Paediatric Vasculitis Activity Score*

PVDI - *Paediatric Vasculitis Damage Index*

TC – Tomografia computadorizada

VDI - *Vasculitis Damage Index*

VS – Velocidade de sedimentação

B. Revisão

1. Introdução

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA), previamente designada por Síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite de pequenos e médios vasos .¹ Pode afetar qualquer órgão, sendo mais frequentes as manifestações pulmonares, cutâneas, cardíacas, gastrointestinais e do sistema nervoso periférico. O envolvimento extrapulmonar é muitas das vezes responsável pela morbidade e mortalidade da doença.² Embora seja uma doença rara, especialmente em idade pediátrica, é uma doença crónica e potencialmente fatal pelo que a investigação e o estudo da mesma são de extrema importância.

2. Epidemiologia

A GEPA é uma vasculite rara com uma prevalência nos adultos de 10-13 doentes por milhão de habitantes.² Os sintomas da doença têm início tipicamente entre os 25 e os 50 anos embora o seu diagnóstico seja habitualmente feito anos mais tarde.

Em idade pediátrica, a doença representa menos de 2% das vasculites.³ Estima-se que a incidência anual de vasculites associadas a ANCA seja de 0,24 por 100 000 crianças e das três a GEPA é a menos frequente. Quando se manifesta em idade pediátrica associa-se a maior morbidade e mortalidade.² Devido à sua raridade os dados epidemiológicos nesta faixa etária são limitados. Uma revisão da literatura com 33 casos indicou que, em média, o diagnóstico é feito aos 12 anos e que é mais frequente no sexo feminino (M/F :0,74).⁴

3. Patogénese

Até à data, a patogénese subjacente à GEPA ainda não é totalmente conhecida, mas certamente participarão factores genéticos e ambientais que serão responsáveis pela disfunção imunológica característica desta doença.

3.1. Sistema imunitário

A GEPA, em conjunto com a Granulomatose com poliangeíte e a Poliangeíte microscópica, forma o grupo das vasculites associadas a ANCA.¹ Os ANCAs estão presentes em cerca de 30-40%^{5,6} dos doentes, percentagem esta que é mais baixa nas crianças, sendo inferior a 30% na maioria dos estudos^{2,3,7}. No caso da GEPA estes auto anticorpos caracterizam-se por um padrão perinuclear (pANCA) e são na sua maioria específicos para a mieloperoxidase neutrofílica (MPO-ANCA).⁶

Existem várias explicações para o facto de nem todos os doentes serem ANCA positivos. Os anticorpos podem não estar a ser detetados pelos atuais métodos ou podem existir ANCAs de especificidades diferentes, ainda não descobertos. Não obstante, existe a possibilidade de que estes doentes sejam efetivamente ANCA negativos e que estejam a ocorrer mecanismos patogénicos que não envolvam esta via.¹ Não é conhecido ainda se os ANCAs têm um papel patogénico na doença ou se apenas refletem manifestações da mesma.

No que diz respeito aos eosinófilos, o seu papel na patogénese da doença está ainda pouco claro, no entanto, diferentes estudos têm demonstrado propriedades citotóxicas e pró-coagulantes deste tipo de células. Por outro lado, estas células são também imunorreguladoras e através da produção de interleucina 25 (IL-25) estimulam a produção de Th2.⁸

Relativamente aos linfócitos T estes são encontrados na maioria das biópsias de órgãos afetados e em alguns casos, como na neuropatia periférica, são predominantes. Existe uma forte componente Th2 nesta doença sendo os infiltrados teciduais ricos em marcadores Th2, nomeadamente o CD294.⁸ Esta imunidade Th2 acentuada torna-se evidente através da presença de manifestações alérgicas como a rinite alérgica e asma características desta doença.⁹ Também foram encontrados níveis aumentados de IL-17 no soro destes doentes, o que sugere um papel das células Th17 como acontece em outras doenças autoimunes. Por outro lado, o número de células T reguladoras, que produzem IL-10, está diminuído em doentes com GEPA quando comparados com doentes com asma ou com pneumonia eosinofílica crónica e está aumentado em doentes com GEPA em remissão.¹⁰

No caso das citocinas e quimiocinas, na patogénese da GEPA destaca-se a presença da quimiocina eotaxin-3 (CCL26) que atrai os eosinófilos para os locais de inflamação. Os seus níveis elevados no soro de doentes com a doença ativa correlacionam-se positivamente com o grau de eosinofilia, os níveis de IgE e os parâmetros inflamatórios de fase aguda.⁸

Por último, a presença de hipergamaglobulinémia e do fator reumatoide em alguns doentes é ainda a favor de alterações da imunidade humoral, para além da presença de ANCA já referida.¹¹

3.2. Fatores genéticos

Relativamente aos fatores genéticos, os genes HLA-DRB1*04 e *07 e HLA-DRB4 são mais prevalentes em doentes com GEPA e o gene HLA-DRB4 correlaciona-se positivamente com a presença de manifestações vasculíticas.¹² Têm sido estudados polimorfismos do gene que codifica a IL-10, uma molécula importante na ativação das células Th2. Foram identificados três polimorfismos deste gene que se associam com a GEPA. No caso dos doentes ANCA negativos foi demonstrada uma associação com o haplótipo IL10.2 do gene promotor da IL-10, condição esta que leva ao aumento da produção de IL-10.¹³

3.3. Estímulos ambientais

Estão descritas associações de vários fármacos com o aparecimento de GEPA, incluindo fármacos usados para o controlo da asma, como antagonistas dos recetores dos leucotrienos (LTRAs), corticoides inalados e o omalizumab (anticorpo humanizado anti-IgE). O aparecimento de GEPA após a introdução destes fármacos tem sido explicado por dois mecanismos. O primeiro é a presença de GEPA prévia, não diagnosticada, que se manifestava por uma asma de difícil controlo. Estes fármacos não são eficazes no tratamento de GEPA pelo que a doença evolui com agravamento progressivo dos sintomas. O segundo mecanismo relaciona-se com o facto de a associação destes fármacos permitir uma redução da dose dos corticoides sistémicos. Ao reduzir esta dose podemos desmascarar uma GEPA pré-existente, mas cujos sintomas estavam controlados

pelo tratamento com corticoides. No caso dos corticoides inalados e do omalizumab os estudos, até à data, apontam para que estes mecanismos sejam os responsáveis por esta associação.¹⁴⁻¹⁷

No caso dos LTRAs, embora também existam estudos que justifiquem a associação entre a GEPA e os LTRAs com base nos mecanismos anteriores¹⁸⁻²⁰, não é possível excluir completamente a existência de uma relação causal. Nesta classe existem estudos que sugerem uma relação causal sendo esta evidência mais sólida em doentes que não estavam a fazer tratamento com corticoides previamente à introdução dos LTRAs, não apresentavam quaisquer sinais ou sintomas relativos à doença e que, após a introdução dos LTRAs, vieram a desenvolver GEPA. É de realçar que esta suspeita é feita apenas com base em estudos de casos, não existindo atualmente estudos controlados que permitam fazer uma análise rigorosa do tipo de relação que se estabelece entre os LTRAs e a GEPA. Esta falta de estudos deve-se ao facto de existir uma baixa incidência de casos de GEPA após o tratamento com LTRAs, ou seja, esta associação só ocorre numa minoria dos doentes tratados com LTRAs, o que significa que caso exista efetivamente uma relação causal o risco de a pessoa vir a desenvolver GEPA é muito baixo.²¹ Ainda assim, até que exista evidência mais robusta que permita esclarecer a origem desta relação, é necessário que os LTRAs sejam utilizados com precaução.²¹⁻²³

4. Histopatologia

A GEPA afeta sobretudo vasos de pequeno e médio calibre e é caracterizada por necrose da parede do vaso associada, ou não, a granulomas e infiltrados eosinofílicos.²⁴ Os granulomas são formados por uma matriz eosinofílica necrosada rodeada por células gigantes e linfócitos. De um modo geral, estes sinais não são os três encontrados numa mesma biópsia uma vez que a presença dos mesmos varia de acordo com a fase da doença.⁸

Entre as várias biópsias realizadas em crianças não é consensual entre estudos qual dos sinais é mais ou menos frequente.^{2-4,7} Para além disto, também na comparação entre crianças e adultos dois estudos apresentam resultados díspares. Um deles refere que as três características histológicas são mais frequentes nas crianças do que nos adultos⁷,

enquanto que o outro refere o oposto, concordando apenas na maior percentagem de eosinofilia nas crianças.³

Para avaliar a sensibilidade das biópsias no diagnóstico histológico, um estudo dividiu as biópsias em grandes e pequenas. As grandes referiam-se a biópsias excisionais ou incisionais de grandes dimensões (timo, gânglio linfático, resseção de uma parte do intestino delgado, por exemplo) enquanto que as pequenas se referiam a biópsias incisionais de pequenas dimensões (biópsia pulmonar, por exemplo). Os resultados mostraram percentagens mais elevadas em todos os parâmetros nas biópsias de grandes dimensões, demonstrando assim uma maior sensibilidade comparativamente com as biópsias de pequenas dimensões.⁴

Existem ainda outros padrões histológicos que são específicos de órgão dos quais se destacam a vasculite leucoclastica (os infiltrados eosinofílicos ou a necrose fibrinóide podem estar ausentes) que se manifesta por púrpura; a glomerulonefrite necrotizante (todos os casos são ANCA positivos)¹; e a neuropatia necrotizante sem infiltrados eosinofílicos.⁸

5. Manifestações clínicas

A GEPA desenvolve-se tipicamente em três fases sequenciais: a fase prodromica, de características alérgicas que se manifesta por asma, rinite e sinusite e que ocorre geralmente na segunda ou terceira décadas de vida; a fase eosinofílica da qual fazem parte a eosinofilia periférica e os infiltrados eosinofílicos em múltiplos órgãos com destaque para os pulmões, coração e trato gastro intestinal; e por último, a fase vasculítica, que aparece, geralmente, na terceira ou quarta décadas de vida, na qual ocorre uma vasculite sistémica necrotizante que afeta vasos de pequeno e médio calibre e que se associa a granulomas vasculares e extravasculares. Esta fase é muitas das vezes acompanhada por sintomas constitucionais como febre, perda de peso e mal-estar.^{8,24}

Um estudo mostrou que os adultos são diagnosticados mais tarde, na fase vasculítica, apresentando mais frequentemente vasculite nas biópsias enquanto que, nas crianças, o diagnóstico é mais precoce, na fase eosinofílica, o que está de acordo com a maior percentagem de infiltrados eosinofílicos encontrados nas biópsias deste grupo,

neste estudo. Ou seja, o tempo decorrente entre o início dos sintomas alérgicos e o diagnóstico de GEPA foi mais curto nas crianças.³

A asma é a manifestação central da GEPA. Geralmente esta asma é de início tardio e de difícil controlo e o uso de corticoides sistémicos pode mascarar uma GEPA pré-existente, atrasando o seu diagnóstico. Outros achados pulmonares incluem infiltrados pulmonares não fixos e difusos, derrame pleural, hemorragia alveolar e nódulos. Manifestações pouco comuns incluem hemoptises, toracalgia e enfarte pulmonar.¹¹

O trato respiratório superior encontra-se envolvido logo desde o primeiro estadio da doença e está afetado na maioria dos doentes. Os sintomas nasais mais frequentes incluem obstrução nasal, rinorreia, anosmia, crises esternutatórias frequentes e epistáxis.²⁵ Estes sintomas refletem a presença de rinite crónica, sinusite e polipose nasal.²⁶ Ao contrário dos sintomas nasais que precedem o diagnóstico de GEPA, os sintomas otológicos ocorrem numa fase mais tardia, já após o diagnóstico. A diminuição da acuidade auditiva é mista na maioria dos casos e numa menor percentagem, de origem neurossensorial.²⁷ Existe também o registo de casos de otite média serosa, otite média purulenta e paralisia facial periférica.²⁸

O envolvimento cardíaco está presente em cerca de 50% dos doentes e é uma das complicações mais graves da doença.¹¹ Ocorre na terceira fase e deve-se à vasculite dos vasos coronários e à deposição de infiltrados eosinofílicos e de granulomas no tecido cardíaco. A nível sintomático os doentes podem apresentar dispneia, toracalgia e palpitações. Em termos de patologia, os doentes podem apresentar pericardite, derrame pericárdico, miocardite, miocardiopatias, enfarte do miocárdio, arritmias ou insuficiência cardíaca. Os doentes com manifestações cardíacas são tipicamente ANCA negativos.²⁹ Nas crianças, o envolvimento cardíaco representa a principal causa de morte e de mau prognóstico a longo termo.²

Tal como se verifica noutras vasculites, na GEPA existe um risco aumentado para a ocorrência de fenómenos tromboembólicos venosos.³⁰

Na fase vasculítica as manifestações cutâneas são muito frequentes. Incluem nódulos subcutâneos que se encontram nas superfícies extensoras dos membros

superiores (cotovelos e mãos) e inferiores. A biópsia destas lesões geralmente revela granulomas. Petéquias, púrpura e equimoses são também encontradas durante esta fase e a sua biópsia, geralmente, revela uma vasculite leucoclástica. Podem ainda ser encontradas lesões urticariformes.^{8,31}

O envolvimento neurológico ocorre na maior parte dos doentes a nível do sistema nervoso periférico. Está presente numa elevada percentagem de doentes e manifesta-se por sintomas sensitivos e motores. As mononeuropatias múltiplas, unilaterais, assimétricas e com lesão axonal são a manifestação mais comum seguindo-se pelas polineuropatias axonais simétricas. Os nervos mais frequentemente afetados incluem o nervo peroneal comum, tibial posterior e o mediano. Alguns doentes apresentam dor neuropática a acompanhar a neuropatia, especialmente durante a fase vasculítica, que melhora com a terapêutica imunossupressora.^{8,32} O envolvimento do sistema nervoso central é menos frequente. Ainda assim, quando ocorre, manifesta-se por acidentes vasculares cerebrais isquémicos, hemorragia intracerebral ou subaracnoideia, perda da acuidade visual (por neurite ótica, oclusão da artéria central da retina ou amaurose cortical) e paralisia de pares cranianos.³³

A nível renal, as manifestações podem ir desde proteinúria e hematúria microscópica até insuficiência renal rapidamente progressiva. A lesão mais frequente é a glomerulonefrite necrotizante crescentica.³⁴ Enquanto que nos doentes sem envolvimento renal apenas cerca de 25% são ANCA positivos, nos casos de envolvimento renal esta percentagem sobe para os 75%, sendo de 100% para os doentes que apresentam glomerulonefrite necrotizante crescentica.¹ O envolvimento renal constitui um fator de mau prognóstico.⁸

No trato gastro intestinal o principal achado é a gastroenterite eosinofílica. Geralmente precede ou acompanha a fase vasculítica e manifesta-se por dor abdominal aguda, diarreia, hemorragia gastro intestinal e colite. Mais raramente pode também existir esofagite eosinofílica.⁸

O envolvimento do sistema musculoesquelético apresenta-se por artralguas/artrite, mialgias/miosite e fraqueza muscular.⁵

Com menos frequência podem ser encontradas linfadenopatias, geralmente cervicais ou axilares.⁸

Comparando as manifestações da doença entre o grupo pediátrico e o dos adultos é possível constatar que as crianças têm maior envolvimento cardíaco, do trato respiratório superior, cutâneo e gastro intestinal. No que diz respeito ao envolvimento cardíaco, não é consensual à custa de que patologia é que se faz este aumento. Por outro lado, na comparação destes dois grupos, as crianças têm menos manifestações neurológicas, renais e musculoesqueléticas.^{3,4}

Para além das manifestações encontradas nos adultos, existem outras que se encontram ocasionalmente nas crianças, nomeadamente dor testicular, hipertensão, convulsões, úlceras do cólon, úlceras orais, massa tímica, alterações das glândulas mamárias, citólise hepática e tumefação das glândulas salivares.^{3,4,11}

As manifestações clínicas variam ainda consoante estejam ou não presentes ANCA. Podemos assim dividir os doentes em dois grupos, os ANCA positivos e os ANCA negativos, que vão apresentar fenótipos diferentes. Os ANCA positivos apresentam predominantemente manifestações associadas à vasculite, nomeadamente neuropatia periférica, glomerulonefrite e púrpura, assim como evidência histológica de vasculite nas biópsias. Neste grupo foram também encontrados mais sintomas constitucionais como perda de peso, mialgias e artralgias. Por outro lado, no grupo dos ANCA negativos, os infiltrados eosinofílicos são os principais responsáveis pelas manifestações. Estas incluem miocardiopatias e infiltrados pulmonares.^{3,5,35}

Para além disto, a presença de ANCA tem ainda influência no prognóstico. Estudos realizados em crianças e em adultos demonstram que a percentagem de recaídas é superior em doentes ANCA positivos, quando comparados com ANCA negativos. Contudo, a taxa de mortalidade é mais alta nos doentes que são ANCA negativos.⁵ Um estudo realizado em crianças revelou uma percentagem de recaídas no primeiro ano de follow-up de 75% nos ANCA positivos vs 25% nos doentes ANCA negativos.³

6. Diagnóstico

De um modo geral, o diagnóstico de GEPA só é feito anos após o aparecimento das primeiras manifestações. Isto deve-se por um lado à raridade da doença, especialmente em idade pediátrica, e por outro ao facto de as manifestações iniciais, rinite e asma, representarem por si só diagnósticos extremamente prevalentes na população em geral. Assim, numa fase inicial, os doentes ficam com estes diagnósticos, e só numa fase mais tardia, com o aparecimento dos restantes sinais e sintomas que caracterizam a doença, é que o diagnóstico de GEPA é feito, já na fase eosinofílica ou vasculítica.³ Para além disto não existe nenhum achado patognomónico, clínico ou histológico, nem nenhum biomarcador que seja específico da doença e que permita o seu diagnóstico.³⁶

Deste modo, o diagnóstico é feito tendo em conta a constelação de sinais e sintomas que caracterizam a doença e, por isso, foram criados critérios de modo a facilitar e uniformizar o seu diagnóstico.

Existem diferentes critérios para o diagnóstico de GEPA sendo os mais usados os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e os Critérios de Lanham.

Segundo o ACR, para estabelecer o diagnóstico são necessários quatro dos seguintes critérios³⁷:

- Asma
- Eosinofilia periférica superior a 10% na contagem diferencial de leucócitos
- Mononeuropatia (incluindo a mononeuropatia múltipla) ou polineuropatia
- Infiltrados pulmonares não fixos ou transitórios detetados radiologicamente
- Doença dos seios perinasais
- Evidência histológica de eosinófilos extravasculares numa biópsia vascular

A presença de 4 destes 6 critérios apresenta uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7% para o diagnóstico de GEPA.

Embora a classificação de seis critérios seja mais amplamente utilizada, foi também estabelecida uma classificação com três critérios, pelo ACR, na qual os três têm de ser preenchidos:

- Asma

- Eosinofilia periférica superior a 10%
- Antecedentes pessoais de doença alérgica (com exceção da asma) ou de sensibilidade a fármacos

Esta classificação apresenta uma sensibilidade de 95% e especificidade de 99,2%.

Segundo Lanham, o diagnóstico de GEPA é feito na presença dos três seguintes critérios²⁴:

- Asma
- Contagem do pico de eosinófilos no sangue periférico superior a $1,5 \times 10^9/L$
- Vasculite sistémica que envolva dois ou mais órgãos extrapulmonares

Recentemente, em 2017, foi proposta uma nova classificação pela *European Respiratory Society Taskforce on Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis* e o *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P)*. Estes critérios baseiam-se na presença de asma e hipereosinofilia ($>1,5 \times 10^9/L$) associadas a poliangeíte, ou seja, presença de vasculite sistémica *per se*. Foi considerado que os doentes tinham poliangeíte se tivessem pelo menos um dos seguintes:

- evidência histológica ou clínica de vasculite;
- envolvimento renal;
- envolvimento neurológico ou
- presença de ANCA juntamente com, pelo menos, uma manifestação extrapulmonar.

Segundo esta classificação, os doentes que não preenchessem estes critérios seriam classificados como tendo Asma Hipereosinofílica com Manifestações Sistémicas (HASM), não vasculíticas. Em suma, este grupo veio propor uma distinção entre doentes diagnosticados com GEPA com presença de vasculite e doentes sem esta manifestação. Anteriormente já tinha sido feita uma associação entre a presença de ANCA e as manifestações vasculíticas. Este estudo veio assim completar a caracterização destes dois fenótipos e sugerir uma revisão da nomenclatura da GEPA propondo uma nova entidade, a HASM.³⁵

Um estudo de uma coorte pediátrica, realizado em 2018, mostrou que embora todos os doentes preenchessem os critérios de Lanham e 93% (13/14) preenchessem os do ACR apenas 36% (5/14) preenchem os critérios da *European Respiratory Society Taskforce on Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis* e do *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires*. Segundo estes critérios, a maioria dos doentes deste estudo seriam classificados com HASM. Isto deve-se ao facto de, a nível histológico, a GEPA na idade pediátrica apresentar maioritariamente infiltrados eosinofílicos e não tanto vasculite necrotizante. Para além disto, como já foi referido, as crianças têm menos manifestações neurológicas e renais, pelo que também não vão preencher os critérios clínicos. Assim esta classificação torna-se pouco adequada para este grupo etário.³

Analicamente a GEPA caracteriza-se por uma eosinofilia periférica contudo, nos doentes em que o diagnóstico é feito após já terem iniciado terapêutica com corticoides estes valores são normalmente mais baixos e podem já não preencher este critério.^{5,6} Verifica-se também a presença de ANCAs em 30-40% dos doentes. Achados laboratoriais inespecíficos incluem anemia normocítica normocrómica, leucocitose e elevação dos parâmetros inflamatórios de fase aguda, a velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reativa (PCR).³⁶

Para o estudo pulmonar os doentes realizam radiografia de tórax e em casos específicos tomografia computadorizada (TC) torácica. Quando a radiografia apresenta alterações patológicas, o que não acontece em todos os doentes, as mais frequentes são os infiltrados pulmonares não fixos. Numa pequena percentagem de doentes existe também derrame pleural. Na TC os achados incluem opacidades alveolares, adenopatias mediastínicas, derrame pleural, derrame pericárdico, dilatação brônquica e em 75% dos doentes existem sinais compatíveis com uma síndrome intersticial (opacidades reticulares, nódulos e opacidades em vidro fosco).³ Nos testes de função pulmonar o padrão mais frequentemente encontrado é o obstrutivo, consistente com a presença de asma, no entanto, a espirometria pode também revelar um padrão restritivo, misto, uma diminuição da capacidade de difusão do CO₂ ou não ter alterações.^{2,3,7}

Alguns doentes são ainda submetidos a broncofibroscopia. A análise do lavado bronco alveolar pode revelar eosinofilia ou aumento dos eritrócitos e macrófagos com hemossiderina consistentes com uma situação de hemorragia alveolar.⁷

A biópsia pulmonar, muitas vezes realizada para corroborar o diagnóstico, pode ser realizada por via transbrônquica ou por cirurgia pulmonar aberta. A sua análise pode revelar a presença de pneumonia eosinofílica, eosinófilos extravasculares, vasculite e granulomas.^{4,7}

A TC das vias respiratórias superiores confirma o envolvimento frequente dos seios perinasais. Podem ser encontrados pólipos nasais e espessamento das paredes dos seios.³

Para avaliar a presença e extensão do envolvimento cardíaco é importante realizar eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e/ou ressonância magnética. No ECG podem ser encontradas alterações minor (alterações da onda T) ou major (fibrilhação auricular, alterações da condução, como bloqueio de ramo). Contudo, a não deteção de alterações no ECG não exclui a presença de envolvimento cardíaco. Um estudo mostrou que 38% dos doentes sem alterações no ECG tinham envolvimento cardíaco evidenciado pelo ecocardiograma ou pela ressonância magnética. Na avaliação destes doentes mesmo na ausência de sintomas e de alterações no ECG é, assim, importante realizar um método de imagem cardíaco. As alterações reveladas por estes exames incluem alterações da motilidade das paredes ventriculares (segmentar ou global), insuficiência valvular, derrame pericárdico, hipertensão pulmonar e fibrose. Em doentes sintomáticos a angiografia coronária é uma opção, no entanto, a maioria dos destes doentes não revela alterações neste exame, tendo sido encontradas irregularidades da parede vascular e estenose (superior a 70%) apenas numa pequena percentagem de doentes. Nos doentes em que se opta por realizar biópsia endomiocárdica o achado mais típico é o infiltrado linfocitário. Nenhuma das biópsias endomiocárdicas revelou a presença de vasculite ativa.²⁹ No entanto, na maioria dos doentes, opta-se por biopsar outros órgãos nos quais a técnica seja menos invasiva e acarrete menos riscos.

A biópsia cutânea é muitas vezes realizada, não só pela elevada frequência com que este órgão se encontra envolvido, como pela facilidade e segurança da sua realização

permitindo assim suportar o diagnóstico. Na biópsia de nódulos subcutâneos encontram-se granulomas na análise histológica enquanto que a biópsia de manifestações hemorrágicas revela geralmente uma vasculite leucoclastica.³¹

Na avaliação do envolvimento neurológico periférico o estudo eletrofisiológico dos nervos afetados apresenta em todos os casos lesão axonal. Embora os sintomas relativos ao envolvimento neurológico melhorem, as lesões axonais são permanentes e ficam como sequelas.³² Quando biopsados, o exame histológico revela a presença de infiltrado linfocitário.⁸

Na biópsia renal a maioria dos doentes com envolvimento renal apresenta glomerulonefrite necrotizante crescentica. Numa menor percentagem de doentes é possível encontrar nefrite intersticial eosinofílica, glomerulonefrite mesangial e esclerose focal.³⁴

Quando há envolvimento gastrointestinal podem ser realizadas endoscopia digestiva alta e colonoscopia. Nas biópsias realizadas com recurso a estas técnicas encontram-se infiltrados eosinofílicos e sinais de vasculite.⁷

7. Diagnóstico diferencial

As principais doenças a considerar para o diagnóstico diferencial são patologias com eosinofilia marcada, nomeadamente, asma, pneumonia eosinofílica, síndromes hipereosinofílicas; outras vasculites, em especial as associadas a ANCA, a granulomatose com poliangeíte e a poliangeíte microscópica; e ainda infeções nomeadamente a aspergilose alérgica broncopulmonar, que mimetiza o envolvimento pulmonar da GEPA.¹¹

Para além dos exames complementares de diagnóstico referidos na secção de diagnóstico, quando há suspeita de síndrome hipereosinofílica primário é importante pedir o teste genético para mutações do PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor A*) no sangue periférico e no aspirado de medula óssea.²

8. Seguimento clínico

A *European Respiratory Society and the Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe* criaram a *EGPA Consensus Task Force* com o objetivo de criar recomendações para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pessoas com GEPA. Estas recomendações foram publicadas em 2015 e definem remissão da doença como a ausência de manifestações clínicas sistémicas (excluindo asma e/ou doença do trato respiratório superior). Por outro lado, definem recaída como o aparecimento de novo, recorrência ou agravamento das manifestações da GEPA (com exceção de asma e/ou doença do trato respiratório superior) que implique adição, mudança ou aumento da dose de corticoides e/ou de agentes imunossupressores. A eosinofilia periférica não é utilizada como critério de recaída uma vez que o tratamento com corticoides reduz o número de eosinófilos circulantes.³⁸

No seguimento clínico é fundamental fazer a distinção entre o que é atividade da doença e lesão de órgão. A atividade da doença é potencialmente reversível e esta recuperação ocorre geralmente em 3 meses de tratamento. Por oposição, a lesão de órgão é irreversível. Assim, foram criados *scores* para avaliar a atividade da doença e outros para avaliar a lesão de órgão em vasculites sistémicas, como é o caso da GEPA. Contrariamente à avaliação da atividade, a avaliação da lesão de órgãos é fundamental para caracterizar a morbilidade a longo prazo causada pela doença.³⁹

Para avaliar a atividade da doença foi desenvolvido um *score*, em 1994, chamado *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)* que está recomendado na avaliação das vasculites associadas a ANCA. A versão que é utilizada atualmente é a terceira versão (Anexo 1). Embora o BVAS seja mais amplamente utilizado aquando da realização de ensaios clínicos, é também uma ferramenta que pode ser utilizada na prática clínica. Nesta última situação permite que seja feita uma avaliação global de forma sistemática que, se aplicada de forma rotineira, vai contribuir para a deteção de recaídas de uma forma precoce.⁴⁰ Mais tarde, este score foi modificado para poder ser utilizado na pediatria, surgindo assim o *Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS)* (Anexo 2).⁴¹

Na deteção de lesão de órgão é utilizado o *Vasculitis Damage Index (VDI)* (Anexo 3) que abrange 11 sistemas de órgãos. É importante referir que este score não permite fazer a distinção entre o dano causado pela vasculite e aquele que é causado pela

toxicidade ou efeitos adversos da terapêutica.³⁹ Devido à existência de algumas especificidades no grupo pediátrico este score foi também ele adaptado à pediatria tendo sido criado o *Paediatric Vasculitis Damage Index* (PVDI) (Anexo 4), embora a versão pediátrica ainda não tenha sido validada.⁴²

Para avaliar o prognóstico e decidir a terapêutica é utilizado o *Five Factor Score* (FFS). Este *score* criado em 1996, foi revisto em 2011. Atualmente inclui os seguintes itens:⁴³

- Idade >65 anos
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal (creatinina >1,7mg/dL)
- Envolvimento gastrointestinal
- Ausência de manifestações do trato respiratório superior (a presença associa-se a um melhor prognóstico)

No seguimento destes doentes é importante avaliar os parâmetros inflamatórios e a função renal de forma periódica, 1 a 3 meses de intervalo, de modo a monitorizar a atividade da doença. No caso de alterações da função renal é necessário ajustar os fármacos cuja excreção se faz por esta via. O hemograma e a função hepática também devem ser realizados com esta periodicidade para despistar toxicidade farmacológica. Durante a terapêutica com corticoides a glicémia deve ser avaliada de forma periódica. No tratamento com ciclofosfamida deve ser realizada análise a urina de forma periódica. Devido à doença em si e à terapêutica estes doentes têm um aumento do risco cardiovascular, pelo que devem também ser avaliados regularmente.⁴⁴

9. Tratamento

Para além das recomendações publicadas em 2015 pela EGPA *Consensus Task Force*, em 2016 a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e a *European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) publicaram recomendações para o tratamento das vasculites associadas a ANCA.⁴⁴

Para a terapêutica de indução da remissão está recomendada a utilização de corticoides (grau de recomendação A). Em situações de risco de vida devem ser

administrados pulsos de metilprednisolona (7,5-15mg/kg/dia) durante 3 dias. Como terapêutica de indução o recomendado é 1mg/kg/dia (com um máximo diário de 80mg) de prednisona durante 2 a 3 semanas. Após este período deve iniciar-se uma redução gradual, idealmente até 0,3 mg/kg/dia após 3 meses e 0,15 mg/kg/dia após 6 meses, até à dose mínima efetiva ou até retirar completamente a terapêutica, quando possível. Contudo, aproximadamente 85% dos doentes requerem tratamento com prednisona a longo prazo o que reforça a necessidade de utilização de outras terapêuticas que permitam reduzir a utilização de corticoides.³⁸

Nos casos em que a GEPA se apresenta com compromisso de órgão ou risco de vida está recomendada a adição de um agente imunossupressor aos corticoides, nomeadamente a ciclofosfamida (grau de recomendação B). A ciclofosfamida pode ser administrada por via oral ou por pulsos intravenosos. Pela via oral fazem-se 2mg/kg/dia. No caso dos pulsos intravenosos, nas primeiras 3 infusões a dose é de 15mg/kg (com um máximo de 1,2g por infusão) de 2 em 2 semanas. Entre a terceira e a sexta infusão estas passam a ser feitas com um intervalo de 3 semanas.³⁸ Nos doentes tratados com ciclofosfamida está aconselhada a profilaxia contra o *Pneumocystis jirovecii* com trimetoprim/sulfametoxazol. No que diz respeito aos efeitos adversos, a ciclofosfamida está ainda relacionada com diminuição da reserva ovárica, falência ovárica e infertilidade masculina.⁴⁴ Por este motivo, pode ser recomendada a criopreservação do sémen, no caso dos homens e o tratamento com análogos da GnRH, no caso das mulheres.³⁸

Para a terapêutica de manutenção da remissão está recomendado o uso de azatioprina ou metotrexato (grau de recomendação C). Ao contrário das outras vasculites associadas a ANCA, para a GEPA não foi realizado ainda nenhum estudo comparativo entre estes fármacos. A terapêutica de manutenção permite evitar recaídas e diminuir a dose dos corticoides, diminuindo assim os seus efeitos adversos.³⁸

A terapêutica de manutenção da remissão deve ser continuada pelo menos durante 24 meses após indução da remissão. Não existem estudos aleatorizados e controlados que comparem diretamente a duração da terapêutica de manutenção. Contudo, sabe-se que a cessação precoce está associada a um risco aumentado de recaída. A redução dos corticoides deve ser feita antes da do agente imunossupressor, ainda que o tratamento continuo com corticoides esteja associado a menos recaídas.⁴⁴

A plasmafarese pode ser considerada em doentes com hemorragia alveolar e, em casos de insuficiência renal, rapidamente progressiva (grau de recomendação D). Contudo são necessários mais estudos para suportar esta recomendação e eventualmente alarga-la a um maior leque de doentes.³⁸

Nestes doentes a presença de doença refratária define-se por: inalteração ou aumento da atividade da doença após 4 semanas de tratamento *standard*; ou falta de resposta definida por uma redução de 50% no *score* de atividade da doença (BVAS); ou presença de doença crónica e persistente definida pela presença de pelo menos um item major ou 3 minor, no *score* de atividade da doença, após pelo menos 12 semanas de tratamento.⁴⁴

O rituximab pode ser considerado em doentes que sejam ANCA positivos e tenham envolvimento renal ou doença refratária à terapêutica (grau de recomendação C). Embora este anticorpo monoclonal tenha evidência enquanto terapêutica de indução e de manutenção nas restantes vasculites associadas a ANCA, doentes com GEPA não foram envolvidos nestes estudos existindo apenas alguns casos descritos de uso de rituximab na GEPA. Na administração deste fármaco é importante ter em atenção que já foram reportados casos de broncospasmo grave imediatamente após a primeira infusão.³⁸

Como terapêutica de segunda linha pode ser recomendada a administração de imunoglobulinas intravenosas (IVIG) em doentes que sejam refratários ao tratamento com corticoides e um agente imunossupressor ou em grávidas (grau de recomendação C). Para além desta aplicação, a IVIG pode também ser usada em doentes com infeções graves e ou recorrentes e em casos de hipogamaglobulinémia decorrente da terapêutica.³⁸ Antes de realizar este tratamento é importante avaliar os níveis de imunoglobulinas uma vez que doentes com défice seletivo de IgA podem desenvolver uma reação anafilática com a administração de IVIG e porque nos casos de hiperglobulinémia pré existente esta administração pode levar a um estado de hiperviscosidade.⁴⁴

Como segunda ou terceira linha pode ser utilizado o interferão alfa (grau de recomendação C). Embora existam casos em que foi atingida a remissão, após a descontinuação houve recaída em muitos dos casos e, para além disto, os efeitos adversos deste fármaco são frequentes.³⁸

Em casos de envolvimento neurológico e défices motores, os doentes devem ser referenciados para uma equipa de medicina física e reabilitação.³⁸

Para além dos tratamentos referidos acima dirigidos à doença, as recomendações referem ainda que devem ser encorajadas a toma das vacinas contra *Pneumococcus*, nomeadamente a vacina conjugada 1 valente e a vacina polissacarida 23 valente. Está também recomendada anualmente a vacina da gripe e as vacinas anti-meningocócica B e ACWY. Por outro lado, nos doentes que estão a fazer agentes imunossupressores ou prednisona, em doses superiores a 20mg/dia, as vacinas vivas estão contraindicadas.³⁸

10. Prognóstico

Um estudo realizado com 383 doentes mostrou que no grupo dos doentes ANCA positivos, a taxa de mortalidade foi mais baixa quando comparados com o grupo com ANCA negativos. Contudo, o risco de recaída foi mais alto. O principal fator de mau prognóstico foi a presença de miocardiopatia. Tendo em conta que os doentes ANCA negativos apresentam mais frequentemente miocardiopatias, este facto é concordante com a maior taxa de mortalidade neste grupo. Outros fatores de mau prognóstico apontados foram a idade avançada no diagnóstico e o diagnóstico antes de 1996. Neste estudo 45 doentes (11,7%) morreram, dos quais 6 eram ANCA positivos, 30 ANCA negativos e 9 nos quais não foi avaliada a presença de ANCA. A principal causa de morte foram eventos cardíacos nomeadamente enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou arritmias. Infecções, neoplasias, vasculite ativa, eventos respiratórios (ataques de asma graves e doença pulmonar obstrutiva crónica) foram causa de morte nos restantes casos.⁵

Embora a eosinofilia não diferisse de acordo com os ANCA, o nível de eosinófilos aquando do diagnóstico foi identificado como sendo o principal fator preditor de recaídas. Nos casos em que a eosinofilia não foi avaliada, a presença de ANCA e de manifestações cutâneas foram identificadas como os principais preditores de recaídas. No global, houve recaída com manifestações vasculíticas em 25,7% dos doentes.⁵

Relativamente ao grupo pediátrico, a informação relativa à sobrevivência e ao *outcome* a longo prazo é limitada.¹¹ Um estudo comparativo entre adultos e crianças mostrou que o *outcome* foi pior nas crianças, um vez que 19% das crianças morreram

comparando com 5% nos adultos.⁴ Contudo, são necessários mais estudos para comprovar este pior prognóstico nas crianças uma vez que a percentagem de mortes encontrada neste subgrupo é variável de estudo para estudo e não existem estudos de grandes dimensões.^{2,3,7} Para além disto, a percentagem de recaídas encontradas no grupo de ANCA positivos nas crianças foi superior à dos ANCA negativos, (75% vs 25%), o que é concordante com os achados nos adultos.³

11. Justificação do trabalho

A GEPA é uma doença rara, em especial na pediatria, contudo, potencialmente fatal. Assim, é importante reconhecer as suas características de modo a fazer um diagnóstico atempado e controlar a doença, diminuindo assim a sua morbilidade e mortalidade. Este trabalho tem como objetivo expor um caso em que a doença se manifestou na idade pediátrica, salientar as suas particularidades e reforçar o facto de este ser um diagnóstico que deve ser considerado na marcha diagnóstica.

C. Caso clínico

A descrição do caso que se segue foi realizada com o consentimento do doente e da família.

Trata-se de um jovem do sexo masculino, nascido a 29 de Dezembro de 2003.

Dos antecedentes familiares de referir que a mãe, de 47 anos, teve um carcinoma lobular invasivo da mama aos 43 anos tratado com recurso a radioterapia e cirurgia; o pai, de 48 anos, é fumador e tem antecedentes de asma e rinite alérgica. Sem outros antecedentes familiares relevantes nomeadamente de doença reumatológica, autoimune ou de outros órgãos e sistemas.

Relativamente aos antecedentes pessoais, a gravidez foi vigiada na Maternidade Alfredo da Costa, tendo decorrido sem intercorrências. O parto foi distócico (cesariana, devido a cesariana anterior) às 39 semanas. A somatometria ao nascer foi: peso 3260g (percentil 25), comprimento 48cm (entre o percentil 10 e 25), perímetro cefálico de 35cm (percentil 25) e índice de Apgar 8/10. Sem necessidade de ventilação. Sem intercorrências no período neonatal.

Teve o primeiro episódio de dificuldade respiratória aos 12 meses. Devido a episódios de sibilância recorrente iniciou seguimento em consulta de imunoalergologia pediátrica e fez tratamento com corticoide nasal, fluticasona inalada e montelucaste. Aos 9 anos iniciou terapêutica com Seretaide® (Salmeterol + Propionato de fluticasona) diária, com melhoria das queixas, tendo períodos assintomáticos de cerca de 1 ano. Aos 12 anos, apresentou novo agravamento da rinite e da frequência das crises de dificuldade respiratória, que passaram a ter uma frequência de cerca de 3/3meses, caracterizadas por prurido nasal e rinorreia seguindo-se de dificuldade respiratória com sibilância. Medicado desde então com Relvar® (Fuorato de fluticasona + Vilanterol), Montelucaste 10mg/d, Cetirizina oral 10mg/d e em SOS Salbutamol e antibioterapia quando necessário, tendo o último ciclo sido realizado a 28 de Julho de 2017 com Azitromicina em dose e de duração que não sabe especificar. Devido ao agravamento das crises realizou a 21/09/2016 uma TC dos seios perinasais e uma TC de tórax que não revelaram alterações específicas com exceção do desvio do septo nasal. A 19/09/2016 realizou uma avaliação analítica que revelou Hb 15,3 g/dL, Leucócitos $2450 \times 10^9/L$, Eosinófilos 55,7% - $13.67 \times 10^9/L$,

Basófilos 0,9%, Linfócitos 12,1%, Monócitos 5%, Plaquetas $307 \times 10^9/L$; VS 6mm/h; AST/ALT/GGT sem alterações; IgE > 5000 U/ml RAST dermatofagoides 19,9 KU/L (muito elevado) e RAST *Lepidoglyphus destructor* não detetável.

Nega sintomas respiratórios noturnos ou agravamento dos sintomas respiratórios com o exercício físico.

Nega internamentos ou cirurgias anteriores. Tem alergia conhecida a ácaros e pó doméstico, sem alergias medicamentosas ou alimentares conhecidas. Tem as vacinas atualizadas de acordo com o plano nacional de vacinação e tem ainda duas doses da vacina antipneumocócica conjugada 7 valente (Prevenar®) e uma dose da vacina anti-meningocócica C.

No início de Setembro de 2017, aos 13 anos, inicia um quadro caracterizado por mialgias e artralguas generalizadas e astenia. Ao 5.º dia de doença o quadro agrava-se com o aparecimento de anorexia, febre e uma lesão papular no dedo da mão esquerda e ao 8.º dia surge um exantema petequial disperso com envolvimento global, incluindo palmas e plantas, e sufusões hemorrágicas (Fig. 1). É internado na Unidade de Infecçiology Pediátrica do Hospital de Santa Maria e inicia tratamento com ceftriaxone e, por suspeita de infeção por *Rickettsia conori*, com Doxicilina.

Da avaliação analítica a destacar Hb 15,9g/dL, Leucócitos $34\ 990/\mu L$, Neutrófilos $10\ 390/\mu L$ (27,4%), Eosinófilos $23\ 160/\mu L$ (63,2%), Plaquetas $202\ 000/\mu L$, PCR 10,56 mg/dL, ALT 129 U/L, AST 92 U/L, LDH 529 U/L, CK 515 U/L. As hemoculturas e serologias pedidas foram negativas.



Fig. 1 – Exantema petequeial e sufusão hemorrágica

Ao 10.º dia de doença ocorre agravamento do quadro com dispneia, toracalgia, sinais de dificuldade respiratória, hipoxemia, taquicardia, hipotensão e oligúria. Da avaliação analítica destacam-se Leucócitos 38 570,/ μ L Eosinófilos 23 910 / μ L (62%), PCR 16,5 mg/dL, CK 962 U/L, Troponina T 1686 ng/L, NT-proBNP 14 893 pg/ml (Anexo 5). É também realizado um eletrocardiograma e um ecocardiograma que revelam achados sugestivos de miopericardite. É realizada uma radiografia de tórax que apresenta infiltrados pulmonares bilaterais (Fig. 2) e uma ecografia transtorácica com derrame pleural bilateral. Inicia tratamento com ibuprofeno, furosemida, espironolactona, imunoglobulina IV e suspende ceftriaxone para iniciar meropenem e vancomicina. É transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos devido ao agravamento do quadro clínico.



Fig.2 - Radiografia torácica realizada em D10 de doença

Por apresentar broncospasmo marcado fez salbutamol, brometo de ipratrópio e beclometasona inalada e por insuficiência cardíaca e respiratória iniciou ventilação mecânica e suporte com aminas vasoativas nomeadamente noradrenalina, dopamina e milrinona.

Para esclarecimento diagnóstico foram pedidos os seguintes exames complementares de diagnóstico, cujos resultados se apresentam de seguida e que vêm detalhados no anexo 6:

- Hemoculturas –negativas;
- Urina – exame bacteriológico negativo;
- Fezes – exame bacteriológico e parasitológico negativos;
- Secreções brônquicas - exame bacteriológico negativo;
- Lavado broncoalveolar –exame bacteriológico e micológico negativos; no exame citológico não foi possível realizar a contagem diferencial de células devido à escassez das mesmas;
- Miелоgrama – medula óssea hiper celular com desvio da relação granulocítica/eritroblástica a favor da primeira série. Há uma hiperplasia da série granulocítica com aumento acentuado do número de eosinófilos (41%) em todos os estadios maturativos, sem outras alterações;
- Biópsia óssea - hipereosinofilia sem evidência de doença linfoproliferativa;
- Biópsia cutânea – vasculite leucoclástica com eosinófilos (Fig. 3);
- ANCA-MPO – negativo;
- Análise genética - estudo das mutações associadas a síndromes hipereosinofílicas (genes PDGFRB e FGFR1) negativa.

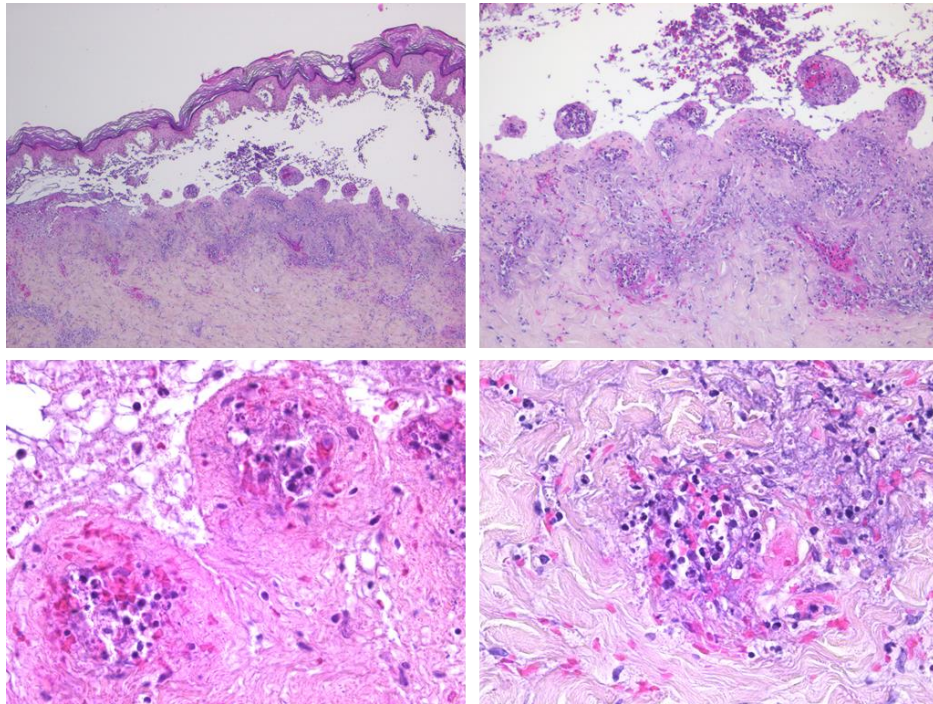


Fig. 3 – Biópsia cutânea do membro inferior com vasculite leucoclástica com eosinófilos

Perante suspeita diagnóstica de GEPA, ao 7.º dia de internamento, inicia pulsos de metilprednisolona, 1g por dia, durante três dias. Houve uma melhoria rápida do quadro clínico:

- Normalização da função cardíaca com suspensão da dopamina no 1.º dia em que realizou a terapêutica com metilprednisolona e suspensão da milrinona e noradrenalina três dias depois;
- Ventilação espontânea quatro dias depois de ter iniciado a terapêutica (Fig. 4);
- Regressão completa da eosinofilia no 2.º dia de tratamento.

Ao 14.º dia foi transferido da Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos para a enfermaria da Unidade de Infeciologia Pediátrica e ao 18.º teve alta do Hospital de Santa Maria medicado com prednisolona 50mg por dia (1mg/Kg/dia), cálcio e vitamina D.

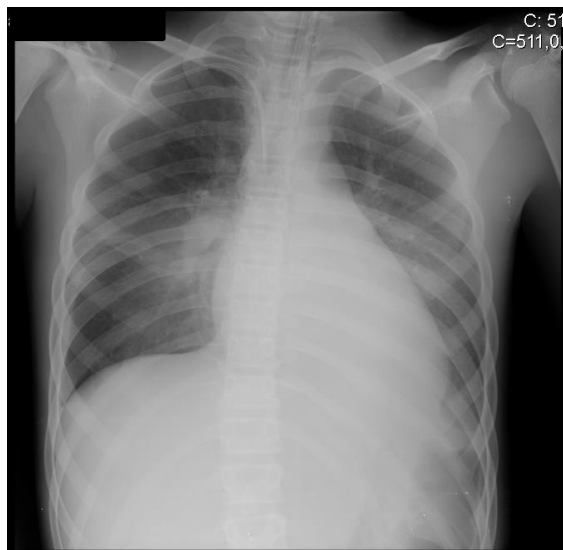


Fig. 4 – Resolução radiológica dos infiltrados pulmonares

É seguido em consulta de reumatologia pediátrica no HSM. Iniciou tratamento com doses crescentes de azatioprina, até 2,5mg/Kg (125mg/dia). Após três meses de terapêutica com prednisolona 1mg/Kg/dia, iniciou desmame progressivo. Atualmente encontra-se medicado com 7,5 mg/dia (0,15mg/Kg/dia).

É também seguido em consulta de pneumologia pediátrica, encontrando-se medicado com montelucaste 5mg/dia. Não tem tido crises e nega dispneia noturna ou de esforço. Atualmente pratica remo 3 vezes por semana que tolera bem.

Mantém ainda seguimento em consulta de cardiologia pediátrica. No último ecocardiograma que realizou apresentava um coração estruturalmente normal, com normal função sistólica.

D. Discussão

A GEPA é uma vasculite que surge habitualmente na idade adulta, contudo existem alguns casos descritos de apresentação da doença na idade pediátrica. Embora seja uma doença rara é potencialmente fatal pelo que é de extrema importância conhecer esta entidade de modo a fazer o seu diagnóstico e tratamento o mais precocemente possível.

No caso exposto o doente começou por apresentar em idade pré-escolar episódios de sibilância recorrente e mais tarde foi diagnosticado com asma. Esta asma era de difícil controlo, como é característico dos casos de GEPA, o que motivou o uso de diferentes terapêuticas com o objetivo de atingir um melhor controlo da mesma. Para além disto, são ainda referidos sintomas respiratórios superiores nomeadamente prurido nasal e rinorreia que se podem associar à presença de rinite. Nesta primeira fase da doença, e tal como acontece nos restantes casos, o diagnóstico realizado foi de asma, uma vez que ainda não existiam outras manifestações associadas à doença.

Seguiu-se a fase eosinofílica que, com os dados existentes, não é possível limitar no tempo, no entanto, nas análises realizadas a 19/09/2016 verificamos que existe já uma alteração significativa no número de eosinófilos com um valor de 13670/ μ L muito superior ao limite superior da normalidade.

O diagnóstico de GEPA é então feito quando a doença evolui para a fase vasculítica, aos 13 anos de idade. No entanto, mesmo nesta fase decorreram vários dias de internamento e foram pedidos vários exames complementares de diagnóstico até que se chegasse ao diagnóstico de GEPA. É provável que no início se tenham colocado como hipóteses diagnósticas patologias mais frequentes, nomeadamente do foro infeccioso, mas que os resultados laboratoriais não confirmaram. Só já numa fase mais avançada do quadro foi colocada a hipótese de GEPA que veio a ser confirmada. Este caso vem salientar a importância de incluirmos a GEPA na nossa marcha diagnóstica, mesmo em crianças, pois ainda que esta doença afete uma percentagem muito reduzida da população pediátrica é passível de ser tratada se o diagnóstico for feito atempadamente.

Na fase vasculítica o doente apresentou as seguintes manifestações clínicas: purpura, sufusões hemorrágicas, mialgias, artrite, miopericardite, envolvimento

pulmonar com a presença de infiltrados pulmonares e derrame pleural. Confirma-se, assim, o envolvimento dos sistemas músculo esquelético, cardíaco, cutâneo e pulmonar. Tal como referido anteriormente, o envolvimento cardíaco e cutâneo são mais frequentes quando esta se apresenta em idade pediátrica. O doente é ANCA negativo e nestes casos as manifestações cardíacas e pulmonares são mais usuais.

A nível dos exames complementares de diagnóstico o doente apresenta logo à entrada no hospital alterações analíticas significativas, das quais se destacam leucocitose com eosinofilia muito marcada (leucócitos de 34 990/ μ L e eosinófilos de 23 160/ μ L (63,2%)) e um aumento dos parâmetros inflamatórios. No anexo 5, apresenta-se a evolução analítica ao longo do internamento. Devido à suspeita de uma possível infeção, foram realizadas hemoculturas, análise microbiológica do lavado bronco alveolar, da urina e das fezes, sendo todos estes resultados negativos (Anexo 6). Com o início dos sintomas respiratórios, foram realizadas várias radiografias de tórax que vieram confirmar o envolvimento pulmonar evidenciando infiltrados pulmonares intersticiais bilaterais não fixos. Este é o achado radiológico mais frequentemente encontrado nestes doentes. Para além disso, o doente apresentava ainda derrame pleural bilateral que se encontra numa percentagem mais baixa destes doentes. O envolvimento cardíaco foi inicialmente evidenciado pela alteração dos valores da troponina T (1686 ng/L) e do NT-proBNP (14893 pg/ml) que motivaram a realização de um exame de imagem, o ecocardiograma, através do qual foi diagnosticada uma miopericardite. A biópsia cutânea revelou uma vasculite leucoclástica o que é muito característico da doença e corrobora o diagnóstico de GEPA. Foram ainda realizados um mielograma e uma biópsia óssea que vieram confirmar o aumento do número de eosinófilos e permitiram excluir a presença de uma doença linfoproliferativa.

Relativamente aos critérios de diagnóstico, se utilizarmos os critérios da ACR verificamos que o doente preenche quatro dos seis critérios, ou seja, o número necessário para que o diagnóstico seja realizado. Temos então como critérios apresentados pelo doente: presença de asma; eosinofilia periférica superior a 10% na contagem diferencial de leucócitos (neste caso 63,2% à entrada no hospital); infiltrados pulmonares não fixos ou transitórios detetados radiologicamente; e evidência histológica de eosinófilos extravasculares numa biópsia vascular. Os dois critérios que não são preenchidos são

referentes à doença dos seios perinasais (o doente tem uma TC sem alterações) e à presença de mononeuropatia ou polineuropatia. Este último critério está mais frequentemente presente em casos de doentes ANCA positivos e quando a doença surge em adultos.

No caso de utilizarmos os critérios de Lanham, os três critérios estão presentes: asma; contagem do pico de eosinófilos no sangue periférico superior a 1500/ μL ; vasculite sistémica que envolva dois ou mais órgãos extrapulmonares.

Por último, se utilizarmos os critérios mais recentes de 2017 que vêm propor uma segunda designação de Asma Hipereosinofílica com Manifestações Sistémicas, onde caem a maioria dos doentes em idade pediátrica, verificamos que o doente continua a preencher os critérios para GEPA uma vez que tem evidência clínica de vasculite. Para além da presença de poliangeíte os outros dois critérios necessários e que são preenchidos são a presença de asma e de hipereosinofilia ($>1500/\mu\text{L}$).

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, foi realizado o estudo genético dos genes *PDGFRB* e *FGFR1* o que permitiu excluir a presença de uma síndrome hipereosinofílica.

À data da última consulta, o doente encontrava-se assintomático e sem alterações a nível analítico pelo que se avaliarmos a atividade da doença utilizando o *Paediatric Vasculitis Activity Score* (PVAS) obtemos um valor de zero. No que diz respeito à lesão de órgão o doente não apresenta sequelas da fase aguda da doença tendo também uma pontuação de zero no *Paediatric Vasculitis Damage Index* (PVDI).

Relativamente à terapêutica, o doente começou a fazer corticoides inalados e montelucaste em idade escolar. Nos anos que antecederam a fase vasculítica, o doente realizou vários esquemas terapêuticos com corticoides inalados, beta agonistas de longa duração (LABAs), LTRAs e anti-histamínicos, devido à dificuldade em controlar os episódios de agudização da asma, situação que é muito comum nos doentes com GEPA.

Na fase vasculítica, o doente realizou 3 pulsos de metilprednisolona, 1g por dia durante 3 dias, como está recomendado, uma vez que existia perigo de vida, verificando-se uma rápida melhoria clínica, laboratorial e imagiológica.

Depois dos primeiros três dias de pulsos de metilprednisolona o doente iniciou tratamento com corticoides orais, 50mg de prednisolona por dia (1mg/Kg/dia), iniciando o desmame 3 meses após o início do tratamento. Ao realizar tratamento com corticoides é de extrema importância ter atenção aos possíveis efeitos adversos que possam advir deste tratamento. Por este motivo o doente começou a tomar cálcio e vitamina D logo desde o início do tratamento com corticoides. Para além disto, é ainda importante avaliar de forma regular os valores da glicémia e da pressão arterial.

Uma vez que o tratamento com doses elevadas de corticoides orais a longo prazo tem vários efeitos adversos foi iniciada azatioprina como terapêutica de manutenção com o objetivo de diminuir a dose de corticoides. O doente tem respondido bem a esta terapêutica tendo-se mantido assintomático ao longo de todo este tempo.

No que diz respeito aos efeitos adversos da azatioprina é importante vigiar os parâmetros de lesão hepática, uma vez que é um fármaco que pode ser hepatotóxico. De facto, no caso apresentado houve um aumento destes parâmetros (AST, ALT, GGT) que motivou a diminuição da dose de azatioprina. Após a normalização dos parâmetros de lesão hepática a dose de azatioprina foi novamente aumentada não existindo evidência de hepatotoxicidade nas análises mais recentes. Ainda assim, é importante manter uma monitorização regular destes parâmetros de modo a detetar novas situações de hepatotoxicidade de origem farmacológica.

Devido à imunossupressão causada pelos tratamentos estão recomendadas a administração das vacinas contra os vírus *influenza* e *pneumococcus*. Por outro lado, as vacinas vivas estão contraindicadas.

A nível de prognóstico, sabemos que o envolvimento cardíaco nas crianças representa a principal causa de mau prognóstico e de morte. No caso apresentado o doente apresentou uma miopericardite e se utilizarmos o Five Factor Score para avaliar o prognóstico verificamos que de facto o único critério preenchido pelo doente é o de insuficiência cardíaca. Contudo, no último ecocardiograma realizado verificamos que já não havia alterações funcionais. Ainda assim, é importante que se mantenha o seguimento pela cardiologia. Para além disto, o doente é ANCA negativo e estes doentes, comparativamente aos ANCA positivos apresentam menor taxa de recaídas, mas uma

maior taxa de mortalidade. Esta maior taxa de mortalidade deve-se ao maior atingimento cardíaco no grupo de doentes que são ANCA positivos. No que diz respeito às crises de asma o doente apresenta atualmente um bom controlo não tendo tido crises e nega também dispneia de esforço ou noturna.

Assim, o doente deve manter o acompanhamento regular pela reumatologia, cardiologia e pneumologia pediátricas de modo a monitorizar a atividade da doença para que sejam realizados os ajustes terapêuticos necessários de modo a evitar recaídas. Para além disto, como já foi referido, é ainda necessário monitorizar parâmetros que estejam diretamente relacionados com os efeitos adversos dos fármacos que estão a ser utilizados como terapêutica.

Em suma, a exposição deste caso clínico vem demonstrar a importância de considerarmos a GEPA como hipótese diagnóstica nas crianças, uma vez que é uma doença potencialmente fatal caso não seja diagnosticada de forma atempada. Para além disto, este caso vem evidenciar as particularidades da doença quando esta se manifesta em idade pediátrica por um lado e por outro no caso de um doente que é ANCA negativo. No que diz respeito ao tratamento, embora ainda seja necessária mais evidência científica, já é possível controlar a doença e manter os doentes assintomáticos com as terapêuticas existentes traduzindo-se assim numa melhoria da qualidade de vida e num melhor prognóstico.

E. Bibliografia

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-606. doi:10.1007/s10157-013-0869-6
2. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, Fenton M, Sebire NJ, Brogan PA. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: Retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(7):1263-1272. doi:10.1093/rheumatology/kew029
3. Fina A, Dubus JC, Tran A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1640-1650. doi:10.1002/ppul.24089
4. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss Syndrome in Childhood: A Systematic Literature Review and Clinical Comparison with Adult Patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):108-115. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.05.004
5. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):270-281. doi:10.1002/art.37721
6. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2926-2935. doi:10.1002/art.21250
7. Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss Syndrome): A contemporary single-center cohort. *J Rheumatol*. 2013;40(6):929-935. doi:10.3899/jrheum.120808
8. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: An overview. *Front Immunol*. 2014;5(NOV):1-7. doi:10.3389/fimmu.2014.00549

9. Klinkenborg A, Csernok E, Reinhold-Keller E, Kobayashi S, Gross WL, Schmitt WH. Churg-Strauss syndrome: Serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum.* 2002;41(3):445-452. doi:10.1002/1529-0131(199803)41:3<445::aid-art10>3.3.co;2-v
10. Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T, et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):610-616. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.040
11. El-Gamal Y. Churg-Strauss Syndrome in the Pediatric Age Group. *World Allergy Organ J.* 2008;1(2):34-40. doi:10.1097/WOX.0b013e3181626fde
12. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3159-3166. doi:10.1002/art.22834
13. Wieczorek S, Hellmich B, Arning L, et al. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1839-1848. doi:10.1002/art.23496
14. Vignes S, Pham S, Nunes H, et al. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J.* 2003;15(5):978-981. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e29.x
15. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab. *Chest.* 2009;136(2):507-518. doi:10.1378/CHEST.08-2990
16. Ruppert AM, Averous G, Stanciu D, et al. Development of Churg-Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):253-254. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.040
17. Nazir S, Tachamo N, Fareedy SB, Khan MS, Lohani S. Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Ann*

Allergy Asthma Immunol. 2017;118(3):372-374.e1.
doi:10.1016/j.anai.2016.12.003

18. Jamaledine G, Diab K, Tabbarah Z, Tawil A, Arayssi T. Leukotriene antagonists and the Churg-Strauss syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):218-227. doi:10.1053/SARH.2002.27735
19. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case–crossover study. *Thorax.* 2008;63(8):677 LP - 682. doi:10.1136/thx.2007.087825
20. Keogh KA. Leukotriene Receptor Antagonists and Churg-Strauss Syndrome. *Drug Saf.* 2007;30(10):837-843. doi:10.2165/00002018-200730100-00003
21. McDanel DL, Muller BA. The linkage between Churg-Strauss syndrome and leukotriene receptor antagonists: fact or fiction? *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(2):125-140. doi:10.2147/tcrm.1.2.125.62913
22. Little MA, Nathani N, Thickett DR, Kunst H, Wilson D. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax.* 2008;63(10):883-888. doi:10.1136/thx.2007.093955
23. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010;65(2):132 LP - 138. doi:10.1136/thx.2009.120972
24. 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(2). https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1984/03000/Systemic_Vasculitis_with_Asthma_and_Eosinophili_a_1.aspx.
25. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol.* 2008;22:406-409. doi:10.2500/ajr.2008.22.3204

26. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):61-69. doi:10.1159/000484602
27. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, et al. Otologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurotol.* 2016;21(1):45-53. doi:10.1159/000442040
28. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(5):503-509. doi:10.1080/00016480500437435
29. Dennert RM, Van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in churg-strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):627-634. doi:10.1002/art.27263
30. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg–Strauss syndrome, Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):564 LP - 567. doi:10.1136/ard.2008.099051
31. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Aumaître O, et al. Clinical and pathological significance of cutaneous manifestations in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2017;16(11):1138-1146. doi:10.1016/J.AUTREV.2017.09.009
32. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg–Strauss syndrome – a prospective monocentric study. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):582-588. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02902.x
33. André R, Cottin V, Saraux J-L, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):963-969. doi:10.1016/J.AUTREV.2017.07.007

34. Sinico RA, Toma L Di, Maggiore U, et al. Renal Involvement in Churg-Strauss Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):770-779.
doi:10.1053/j.ajkd.2006.01.026
35. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1-9.
doi:10.1016/J.AUTREV.2016.09.018
36. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg Strauss Syndrome. 1999;(9):2048-2055.
37. Michel BA, Stevens MB, Masi AT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 2010;33(8):1094-1100.
doi:10.1002/art.1780330806
38. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. European Journal of Internal Medicine Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg – Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. 2015;26:545-553. doi:10.1016/j.ejim.2015.04.022
39. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-380.
doi:10.1002/art.1780400222
40. Hollywood J, Lee R, Lanyon P, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2008;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279
41. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1628 LP - 1633.

doi:10.1136/annrheumdis-2012-202111

42. Dolezalova P, Wilkinson N, Brogan PA, et al. SAT0286 Paediatric Vasculitis Damage Index: A New Tool for Standardised Disease Assessment. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):696 LP - 697. doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5893
43. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin P Le. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1). https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2011/01000/The_Five_Factor_Score_Revisited__Assessment_of.2.aspx.
44. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583 LP - 1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133

F. Anexos

Anexo 1 - Birmingham Vasculitis Activity Score

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
	None <input type="radio"/> Active disease <input type="radio"/>	None <input type="radio"/>	Active disease <input type="radio"/>
1. General	<input type="radio"/>	6. Cardiovascular	<input type="radio"/>
Myalgia	<input type="radio"/>	Loss of pulses	<input type="radio"/>
Arthralgia / arthritis	<input type="radio"/>	Valvular heart disease	<input type="radio"/>
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	<input type="radio"/>	Pericarditis	<input type="radio"/>
Weight loss ≥ 2 kg	<input type="radio"/>	Ischaemic cardiac pain	<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>	Cardiomyopathy	<input type="radio"/>
Infarct	<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure	<input type="radio"/>
Purpura	<input type="radio"/>	7. Abdominal	<input type="radio"/>
Ulcer	<input type="radio"/>	Peritonitis	<input type="radio"/>
Gangrene	<input type="radio"/>	Bloody diarrhoea	<input type="radio"/>
Other skin vasculitis	<input type="radio"/>	Ischaemic abdominal pain	<input type="radio"/>
3. Mucous membranes / eyes	<input type="radio"/>	8. Renal	<input type="radio"/>
Mouth ulcers	<input type="radio"/>	Hypertension	<input type="radio"/>
Genital ulcers	<input type="radio"/>	Proteinuria >1+	<input type="radio"/>
Adnexal inflammation	<input type="radio"/>	Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf	<input type="radio"/>
Significant proptosis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Scleritis / Episcleritis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="radio"/>	Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Blurred vision	<input type="radio"/>	Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	<input type="radio"/>
Sudden visual loss	<input type="radio"/>	*Can only be scored on the first assessment	
Uveitis	<input type="radio"/>	9. Nervous system	<input type="radio"/>
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="radio"/>	Headache	<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>	Meningitis	<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="radio"/>	Organic confusion	<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement	<input type="radio"/>	Seizures (not hypertensive)	<input type="radio"/>
Subglottic stenosis	<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>
Conductive hearing loss	<input type="radio"/>	Spinal cord lesion	<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss	<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy	<input type="radio"/>
5. Chest	<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy	<input type="radio"/>
Wheeze	<input type="radio"/>	Mononeuritis multiplex	<input type="radio"/>
Nodules or cavities	<input type="radio"/>	10. Other	<input type="radio"/>
Pleural effusion / pleurisy	<input type="radio"/>	a.	<input type="radio"/>
Infiltrate	<input type="radio"/>	b.	<input type="radio"/>
Endobronchial involvement	<input type="radio"/>	c.	<input type="radio"/>
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="radio"/>	d.	<input type="radio"/>
Respiratory failure	<input type="radio"/>	PERSISTENT DISEASE ONLY:	
		(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)	<input type="checkbox"/>

References:

- Version 1:** Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
- Version 2:** Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
- Version 3:** Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

Anexo 2 - Paediatric Vasculitis Activity Score

PAEDIATRIC VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2008					
<input type="radio"/> Tick "Active" box only if abnormality due to active vasculitis is newly present or worse over the last 4 weeks or persists for less than 3 months. After that, if ALL items are persistent and represent smouldering/low grade/grumbling disease, and there are no new/worse features, please tick the box at the bottom right corner. At the very first assessment all active items are considered as active/worse. If there are no abnormalities in a system, please tick the "None" box. For items present longer than 3 months refer to the Vasculitis Damage Index to score damage.					
	None	Active		None	Active
1. General	<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	
Myalgia		<input type="radio"/>	Loss of pulses		<input type="radio"/>
Arthralgia or arthritis		<input type="radio"/>	Bruits over accessible arteries		<input type="radio"/>
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$		<input type="radio"/>	Blood pressure discrepancy		<input type="radio"/>
Weight Loss $\geq 5\%$ body weight		<input type="radio"/>	Claudication of extremities		<input type="radio"/>
			Ischaemic cardiac pain		<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>		Cardiomyopathy		<input type="radio"/>
Polymorphous exanthema		<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure		<input type="radio"/>
Livedo		<input type="radio"/>	Valvular heart disease		<input type="radio"/>
Panniculitis		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Purpura		<input type="radio"/>	7. Abdominal	<input type="radio"/>	
Skin nodules		<input type="radio"/>	Abdominal pain		<input type="radio"/>
Infarct (nail edge lesion, splinter haemorrhage)		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Ulcer (full-thickness necrosis)		<input type="radio"/>	Blood in stools or bloody diarrhoea		<input type="radio"/>
Gangrene (extensive necrosis)		<input type="radio"/>	Bowel ischaemia		<input type="radio"/>
Other skin vasculitis (specify below)		<input type="radio"/>			
3. Mucous membranes/eyes	<input type="radio"/>		8. Renal	<input type="radio"/>	
Mouth ulcers/granulomata		<input type="radio"/>	Hypertension >95th centile (for height)		<input type="radio"/>
Genital ulcers		<input type="radio"/>	Proteinuria >0.3 g/24h, >20mmol/mg creatinin		<input type="radio"/>
Adnexal inflammation		<input type="radio"/>	Haematuria $\geq 2+$ or 5 rbc/hpf or red cell casts		<input type="radio"/>
Significant proptosis		<input type="radio"/>	GFR 50-80ml/min/1.73 m ²		<input type="radio"/>
Red eye (Epi)scleritis		<input type="radio"/>	GFR 15-49 ml/min/1.73 m ²		<input type="radio"/>
Red eye conjunctivitis/ blepharitis/keratitis		<input type="radio"/>	GFR <15 ml/min/1.73m ²		<input type="radio"/>
Uveitis		<input type="radio"/>	Rise in creatinine > 10% or		
Blurred vision		<input type="radio"/>	Creatinine clearance (GFR) fall > 25%		<input type="radio"/>
Sudden visual loss		<input type="radio"/>	9. Nervous system	<input type="radio"/>	
Retinal vasculitis/retinal vessel thrombosis/ retinal exudates/haemorrhages		<input type="radio"/>	Headache		<input type="radio"/>
			Meningitis/encephalitis		<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>		Organic confusion/cognitive dysfunction		<input type="radio"/>
Nasal discharge/crusts/ulcers/granuloma		<input type="radio"/>	Seizures (not hypertensive)		<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement		<input type="radio"/>	Stroke		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis/ hoarseness /stridor		<input type="radio"/>	Cord lesion		<input type="radio"/>
Conductive hearing loss		<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy		<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss		<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
			Motor mononeuritis multiplex		<input type="radio"/>
5. Chest	<input type="radio"/>		10. OTHER	<input type="radio"/>	
Wheeze or expiratory dyspnea		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Endobronchial/endotracheal involvement		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Nodules or cavities		<input type="radio"/>			
Pleural effusion/pleurisy		<input type="radio"/>	NO NEW/WORSE DISEASE :		
Infiltrate		<input type="radio"/>	Tick here if there is no new/worse abnormality present in ANY of the systems above and active items represent low grade grumbling disease		
Massive haemoptysis/Alveolar haemorrhage		<input type="radio"/>			
Respiratory failure		<input type="radio"/>			

Anexo 3 - Vasculitis Damage Index (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients since the onset of vasculitis

Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**

Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:

(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. **and**

(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

	No	Yes	Name		
1. Musculoskeletal			Trial Number		
None	<input type="checkbox"/>		Date		
Significant muscle atrophy or weakness		<input type="radio"/>	Centre		
Deforming/erosive arthritis		<input type="radio"/>			
Osteoporosis/vertebral collapse		<input type="radio"/>	7. Peripheral vascular disease	No	Yes
Avascular necrosis		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Osteomyelitis		<input type="radio"/>	Absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
2. Skin/Mucous membranes			2 nd episode of absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Major vessel stenosis		<input type="radio"/>
Alopecia		<input type="radio"/>	Claudication >3 mths		<input type="radio"/>
Cutaneous ulcers		<input type="radio"/>	Minor tissue loss		<input type="radio"/>
Mouth ulcers		<input type="radio"/>	Major tissue loss		<input type="radio"/>
3. Ocular			Subsequent major tissue loss		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Complicated venous thrombosis		<input type="radio"/>
Cataract		<input type="radio"/>	8. Gastrointestinal		
Retinal change		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Optic atrophy		<input type="radio"/>	Gut infarction/resection		<input type="radio"/>
Visual impairment/diplopia		<input type="radio"/>	Mesenteric insufficiency/pancreatitis		<input type="radio"/>
Blindness in one eye		<input type="radio"/>	Chronic peritonitis		<input type="radio"/>
Blindness in second eye		<input type="radio"/>	Oesophageal stricture/surgery		<input type="radio"/>
Orbital wall destruction		<input type="radio"/>	9. Renal		
4. ENT			None	<input type="checkbox"/>	
None	<input type="checkbox"/>		Estimated/measured GFR ≤ 50%		<input type="radio"/>
Hearing loss		<input type="radio"/>	Proteinuria ≥ 0.5g/24hr		<input type="radio"/>
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		<input type="radio"/>	End stage renal disease		<input type="radio"/>
Nasal bridge collapse/septal perforation		<input type="radio"/>	10. Neuropsychiatric		
Chronic sinusitis/radiological damage		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Subglottic stenosis (no surgery)		<input type="radio"/>	Cognitive impairment		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (with surgery)		<input type="radio"/>	Major psychosis		<input type="radio"/>
5. Pulmonary			Seizures		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pulmonary hypertention		<input type="radio"/>	2 nd cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pulmonary fibrosis		<input type="radio"/>	Cranial nerve lesion		<input type="radio"/>
Pulmonary infarction		<input type="radio"/>	Peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Pleural fibrosis		<input type="radio"/>	Transverse myelitis		<input type="radio"/>
Chronic asthma		<input type="radio"/>	11. Other		
Chronic breathlessness		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Impaired lung function		<input type="radio"/>	Gonadal failure		<input type="radio"/>
6. Cardiovascular			Marrow failure		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Diabetes		<input type="radio"/>
Angina angioplasty		<input type="radio"/>	Chemical cystitis		<input type="radio"/>
Myocardial infarction		<input type="radio"/>	Malignancy		<input type="radio"/>
Subsequent myocardial infarction		<input type="radio"/>	Other		<input type="radio"/>
Cardiomyopathy		<input type="radio"/>	Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.		
Valvular disease		<input type="radio"/>			
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardectomy		<input type="radio"/>			
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		<input type="radio"/>			

Anexo 4 - Paediatric Vasculitis Damage Index (PVDI)

This is to record cumulative organ damage (persisting for ≥ 3 months) for any item developing <u>since the onset of vasculitis</u> . Co-morbidity before the onset must not be scored but might be included if it worsens after vasculitis onset. An item is either still present (now) or had been present before (for ≥ 3 months) and is No Longer Present (NLP). Record features of disease activity using the PVAS.			Training Case/Patient No:				
	None	Present	NLP		None	Present	NLP
1. Musculoskeletal				Absent pulses in one limb			
Significant muscle atrophy				2 nd episode of absent pulses in one limb			
Deforming/erosive arthritis				Minor tissue loss			
Osteoporosis/vertebral collapse				Major tissue loss			
Avascular necrosis				Subsequent major tissue loss			
Chronic osteomyelitis				Chronic claudication of extremities			
				Complicated venous thrombosis			
2. Skin / Mucous membranes							
Major alopecia				7. Abdominal			
Chronic cutaneous ulcers, scars, striae				Chronic mesenteric insufficiency/pancreatitis			
Chronic mucosal ulcers				Gut infarction / resection			
				Oesophageal stricture / surgery			
3. Ocular				Other GI tract stricture			
Cataract				Chronic peritonitis			
Chronic retinopathy				Malabsorption / chronic diarrhoea			
Optic atrophy							
Diplopia / photophobia				8. Renal			
Impaired visual acuity				Hypertension >95th centile/antihypertensives			
Blindness (vision < 20/200) in one eye				Proteinuria >0.3 g/24h, >20mg/ml creatinine			
Blindness (vision < 20/200) in second eye				GFR 15-60 ml/min/1.73 m ²			
Orbital wall destruction				End stage renal disease (GFR <15 ml/min/1.73 m ²)			
4. ENT				9. Nervous system			
Hearing loss				Cognitive dysfunction			
Chronic nasal blockage/discharge/crusting				Major psychosis			
Nasal bridge collapse/septal perforation				Seizures			
Chronic sinusitis / bone destruction				Stroke			
Subglottic stenosis (no surgery)				Subsequent stroke			
Subglottic stenosis (with surgery)				Cord lesion			
				Cranial nerve palsy			
5. Chest				Peripheral neuropathy			
Chronic tracheal/endobronchial stenosis				10. OTHER			
Chronic lower airway obstruction (PFT obstruction)				Primary gonadal failure/delayed puberty			
Chronic breathlessness				Secondary gonadal failure			
Pulmonary fibrosis, other lung damage				Growth delay / failure to thrive			
Pleural fibrosis				Cushingoid obesity			
Pulmonary hypertension				Marrow failure			
Pulmonary thrombo-embolic disease/infarction				Diabetes			
Chronic respiratory insufficiency				Chemical cystitis			
				Malignancy			
6. Cardiovascular				Other			
Coronary artery aneurysm or stenosis							
Myocardial infarction				Total PVDI score 0-72: 1 point for each Yes item.			
Subsequent myocardial infarction				School absence (days from last review)			
Chronic cardiomyopathy				No. months from last review			
Valvular heart disease				≤ 1 day / month			•
Pericarditis or pericardectomy				>1 - 4 days / month			•
Arrhythmia				>4 - 10 days / month			•
Major vessel stenosis				10+ days / month			•

PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE DAMAGE (PGADD)

PGADD in millimetres from 0 to tick mark: _____

Mark the line to indicate the amount of disease damage accumulated since the onset of vasculitis:

NONE |-----| MAXIMUM DAMAGE
 0 |-----| 10

Anexo 5 - Evolução analítica durante o internamento

	Unidade	Val. Ref.	09/09/2017	10/09/2017	11/09/2017	11/09/2017	12/09/2017	12/09/2017	13/09/2017
					7h48	22h26	11h15	21h37	11h44
Hemograma									
Eritrócitos, contagem	x 10 ¹² /L	4,5-5,9	5,05	5,28	4,98	4,46	4,37	4,04	3,64
Hemoglobina	g/dL	13,0-17,5	14,5	15,2	14,2	12,7	12,2	11,2	9,9
Hematócrito	%	40,0-50,0	41,2	42,9	39,8	35,4	35,3	32,2	29
Volume globular médio	fL	80,0-97,0	81,6	81,2	79,8	79,3	80	79,7	79,6
Hemoglobina globular média	pg	27,0-33,0	28,7	28,8	28,4	28,5	27,9	27,7	27,2
Conc. média de Hb globular	g/dL	31,5-35,5	35,2	35,4	35,6	35,9	34,5	34,7	34,2
Dispersão dos volumes (RDW)	CV%	11,5-14,5	13,6	13,8	13,8	13,8	13,5	14,1	14,2
Leucócitos, contagem	x10 ⁹ /L	4,0-11,0	37,36	48,39	38,57	38,79	28,12	22,13	16,42
Neutrófilos	%	1,9-7,5	27,8 / 10,39	27,8/13,45	29/11,19	48,0/18,62	74,7/21,01	79,3/17,55	70,6/11,59
Eosinófilos	%	0,0-0,5	62,0 / 23,16	62,0/30,0	62/23,91	39,0/15,13	9,1/2,56	1,8/0,40	3,0/0,49
Basófilos	%	0,0-0,2	0,5 / 0,19	0,5/0,24	0	1,0/0,39	0,3/0,08	0,1/0,02	0,4/0,07
Linfócitos	%	1,0-4,8	6,7 / 2,50	7,3/3,53	7/2,70	9,0/3,49	10,7/3,01	14,0/3,10	22,1/3,63
Monócitos	%	0,1-1,0	3,0 / 1,12	2,4/1,16	2/0,77	3,0/1,16	5,2/1,46	4,8/1,06	3,9/0,64
Plaquetas, contagem	x10 ⁹ /L	150-450	182	155	122	152	148	161	196
Plaquetócrito	%		0,15	0,13	0,09	0,12	0,1	0,13	0,16
Volume plaquetário médio	fL		8	8,6	7,7	7,8	6,7	8	8,3
Dispersão dos volumes (PDW)	%		55,1	74,5	54	55,1	61,8	57	54,1
Velocidade de sedimentação					48				
Tempo de protrombina									
Tempo do doente			21,6	19,8	20,9		20		18,6
Tempo do controlo			11,6	11,6	11,6		11,6		11,6
INR			1,84	1,69	1,78		1,71		11,6
APTT									
Tempo do doente			32,7	26,8	33,4		29,4		28,9
Tempo do controlo			29	29	29		29		29
Coagulação									
D dímeros	ug/ml	0,0-0,25	0,78		0,61				
Fibrinogénio	mg/dL	200-400		529	448				682
Bioquímica									
Glicose	mg/dL	70-110		94	104	127			121
Ureia	mg/dL	16 - 49	29	26	27	33	43	53	74
Creatinina	mg/dL	0,46-0,77	0,68	0,88	0,86	0,73	0,8	0,75	0,79
Sódio	mmol/L	135-145	136	132	137	132	135	141	143
Potássio	mmol/L	3,5-5,1	3,9	4,6	3,9	3,9	4,5	4,9	4,8
Osmolalidade sérica	mOsmol/kg	275-295			279	273			308
ALT	U/L	0 - 41	100	96	82	68	60	56	48
AST	U/L	0-40	78	93	91	74	51	47	41
Bilirrubina total	mg/dL	<1,2	0,4			0,83			
LDH	U/L	100-250			879		942		772
GGT	U/L	0-60	48		40		28		29
Proteínas totais	g/dL	6,6 - 8,7	7						
Cálcio	mg/dL	8,6-10,2			9,2	8,8	8,8		8,5
Cálcio corrigido/albumina	mg/dL	2,15-2,54					9,6		
Fósforo	mg/dL	2,9-5,1			4,3	4,1	4,3		2,8
Magnésio	mg/dL	1,70-2,20			1,8	1,7	2,1		2,5
Albumina	g/dL	3,5 - 5,2	3,6	3,4			3		
Ácido úrico	mg/dL	3,5-7,2					4,2		
CK - creatinaquinase	U/L	39 - 308	714	961	962	725	395		158
CK-MB (massa)	ng/mL	4,9-6,2					84,36		
Troponina T	ng/L	<14			1686	2171	2639		3994
NT-proBNP	pg/mL	300			14893	14448	22925		25529
Proteína C reativa	mg/dL	<0,5	9,85	14,6	16,5	18,8	25,7		27,9
Procalcitonina	ng/mL	<0,5	0,6	0,61			5,59		6,98

Anexo 5 - Evolução analítica durante o internamento

	Unidade	Val. Ref.	14/09/2017	14/09/2017	14/09/2017	15/09/2017	15/09/2017	16/09/2017	16/09/2017
			9h02	15h31	21h07	9h20	21h54	9h25	21h42
Hemograma									
Eritrócitos, contagem	x 10 ¹² /L	4,5-5,9	3,39			3,57		3,69	3,57
Hemoglobina	g/dL	13,0-17,5	9,3			9,8		10	9,6
Hematócrito	%	40,0-50,0	27,2			28,9		29,8	29
Volume globular médio	fL	80,0-97,0	80,3			81,1		80,9	81,3
Hemoglobina globular média	pg	27,0-33,0	27,5			27,4		27,2	27
Conc. média de Hb globular	g/dL	31,5-35,5	34,2			33,8		33,6	33,2
Dispersão dos volumes (RDW)	CV%	11,5-14,5	14,1			14,3		14	14,1
Leucócitos, contagem	x10 ⁹ /L	4,0-11,0	16,4			19,71		6,67	8,7
Neutrófilos	%	1,9-7,5	49,7/8,15			32,2/6,35		68,4/4,56	64,7/5,63
Eosinófilos	%	0,0-0,5	17,7/2,90			30,7/6,05		0,7/0,05	0,0/0,00
Basófilos	%	0,0-0,2	0,5/0,08			0,5/0,10		0,3/0,02	0,1/0,01
Linfócitos	%	1,0-4,8	27,7/4,54			32,5/6,41		29,0/1,93	27,7/2,41
Monócitos	%	0,1-1,0	4,4/0,72			41,0/0,81		1,6/0,11	7,5/0,65
Plaquetas, contagem	x10 ⁹ /L	150-450	252			347		422	476
Plaquetócrito	%		0,19			0,27		0,34	0,39
Volume plaquetário médio	fL		7,6			7,7		8	8,3
Dispersão dos volumes (PDW)	%		54,5			49,5		57,5	58,5
Velocidade de sedimentação						96			
Tempo de protrombina									
Tempo do doente						17,7			
Tempo do controlo						11,6			
INR						1,51			
APTT									
Tempo do doente						27,1			
Tempo do controlo						29			
Coagulação									
Fibrinogénio	mg/dL	200-400	596						
Bioquímica									
Glicose	mg/dL	70-110	104		124				
Ureia	mg/dL	16 - 49	69		67	63		66	68
Creatinina	mg/dL	0,46-0,77	0,72		0,71	0,73		0,62	0,65
Sódio	mmol/L	135-145	142		145	146		145	141
Potássio	mmol/L	3,5-5,1	3,6		3,7	3,6		4,9	4,9
Osmolalidade sérica	mOsmol/kg	275-295	304		310				
Amilase	U/L	13-53							33
ALT	U/L	0 - 41	70		100	100		160	138
AST	U/L	0-40	79		99	86		97	61
Bilirrubina total	mg/dL	<1,2	0,54						
LDH	U/L	100-250			666	620		510	475
GGT	U/L	0-60	46		53	49		357	297
Proteínas totais	g/dL	6,6 - 8,7				6,4			
Cálcio	mg/dL	8,6-10,2	8,3		8,5	8,4			
Cálcio corrigido/albumina	mg/dL	2,15-2,54			9,5	9,3			
Fósforo	mg/dL	2,9-5,1	2,6		3,8	2			
Magnésio	mg/dL	1,70-2,20	2		2	2			
Albumina	g/dL	3,5 - 5,2			2,8	2,9			
CK - creatinaquinase	U/L	39 - 308	994		905	666			
CK-MB (massa)	ng/mL	4,9-6,2				2,26			
Troponina T	ng/L	<14	4983			4732			
NT-proBNP	pg/mL	300	24862			16513			
Proteína C reativa	mg/dL	<0,5	12,6		8,93	6,87			
Procalcitonina	ng/mL	<0,5	5,25			2,87			
Vitamina B12	pg/mL	195-770		576					
Triptase	µg/L	<11,4		3,9					

Anexo 5 - Evolução analítica durante o internamento

	Unidade	Val. Ref.	17/09/2017	17/09/2017	18/09/2017	19/09/2017	20/09/2017	21/09/2017	22/09/2017
			10h36	21h01	10h20	10h07	20h38	10h54	9h56
Hemograma									
Eritrócitos, contagem	x 10 ¹² /L	4,5-5,9	3,41		3,47	3,76	3,92	4,06	4,51
Hemoglobina	g/dL	13,0-17,5	9,3		9,5	10,2	10,9	11	12,3
Hematócrito	%	40,0-50,0	27,9		28,5	31,2	32	32,6	36,5
Volume globular médio	fL	80,0-97,0	81,8		82,3	82,9	81,5	80,3	80,9
Hemoglobina globular média	pg	27,0-33,0	27,3		27,4	27,1	27,7	27,2	27,3
Conc. média de Hb globular	g/dL	31,5-35,5	33,4		33,3	32,7	34	33,9	33,8
Dispersão dos volumes (RDW)	CV%	11,5-14,5	14,2		14,7	15,3	15,8	16,2	16,6
Eritroblastos					2,1		0	0	0
Leucócitos, contagem	x10 ⁹ /L	4,0-11,0	7,81		7,6	9,72	11,47	8,56	10,84
Neutrófilos	%	1,9-7,5	60,2/4,70		56,9/4,32	62,9/6,11	69,7/7,99	42,5/3,64	58,1/6,30
Eosinófilos	%	0,0-0,5	0,0/0,00		0,1/0,01	0,2/0,02	0,2/0,02	1,5/0,13	0,7/0,08
Basófilos	%	0,0-0,2	0,1/0,01		0,1/0,01	0,2/0,02	0,1/0,01	0,2/0,02	0,3/0,03
Linfócitos	%	1,0-4,8	35,4/2,76		37,3/2,83	31,2/3,03	26,8/3,07	50,8/4,35	34,7/3,76
Monócitos	%	0,1-1,0	4,3/0,34		5,6/0,43	5,5/0,53	3,2/0,37	5,0/0,43	6,2/0,67
Plaquetas, contagem	x10 ⁹ /L	150-450	507		633	576	613	718	809
Plaquetócrito	%		0,4		0,54	0,46	0,49	0,57	0,65
Volume plaquetário médio	fL		7,9		8,5	8	7,9	7,9	8,1
Dispersão dos volumes (PDW)	%		60		53,3	52	53,7	57,1	53,7
Tempo de protrombina									
Tempo do doente			16,9		15,8				
Tempo do controlo			11,6		11,6				
INR			1,45		1,35				
APTT									
Tempo do doente			25,5		25				
Tempo do controlo			29		29				
Bioquímica									
Glicose	mg/dL	70-110	146		147		122	93	
Úrea	mg/dL	16 - 49	72	70	67	61	22	24	29
Creatinina	mg/dL	0,46-0,77	0,64	0,58	0,55	0,49	0,44	0,42	0,54
Sódio	mmol/L	135-145	140	144	142		133	141	132
Potássio	mmol/L	3,5-5,1	4,4	4,5	4,7	4,4	4,2	4,9	4,9
Osmolalidade sérica	mOsmol/kg	275-295	303		305		271	285	
ALT	U/L	0 - 41	113		80	69	67	62	63
AST	U/L	0-40	37		16	23	27	22	21
LDH	U/L	100-250	410		335	349		276	
GGT	U/L	0-60	252		222	219	195	183	
Cálcio	mg/dL	8,6-10,2	8,5		8,6	8,6	9,2	9	
Cálcio corrigido/albumina	mg/dL	2,15-2,54							
Fósforo	mg/dL	2,9-5,1	3,8		3,3	3,1	2,6	0,4	3,4
Magnésio	mg/dL	1,70-2,20	2,5		2,6	2,3	2,1	2	
Proteína C reativa	mg/dL	<0,5	2,04	1,33	0,87	0,6	1,36	1,07	0,64
Procalcitonina	ng/mL	<0,5	0,95		0,5				

Anexo 5 - Evolução analítica durante o internamento

URINA	14/09/2017	Val. Ref.
Creatinina	32.9 mg/dL	28-259
Proteínas totais	7.3 mg/dL	<12
Proteinúria/creatininúria	221.9 mg/g creatininúria	<150
EXAME SUMÁRIO DA URINA		
Características físico-químicas		
Cor	Amarela	
Aspeto	Limpida	
Densidade	1.015	1.015-1.025
pH	6	4.8-7.4
Esterase leucocitária	Negativo	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	Negativo	Negativo
Glucose	Normal	<15
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	Negativo	<1
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Eritrócitos/Hb (/uL)	Negativo	Negativo
SEDIMENTO URINÁRIO		
Células epiteliais	<15/uL	<15
Células epiteliais não escamosas	<5/uL	<5
Leucócitos	1.3/uL	<10
Eritrócitos	7.0/uL	<5
Cilindros Hialinos	Negativo	
Cilindros Granulosos	Negativo	

URINA	21/09/2017	Val. Ref.
EXAME SUMÁRIO DA URINA		
Características físico-químicas		
Cor	Pálido	
Aspeto	Limpida	
Densidade	1.011	1.010-1.030
pH	8	4.8-7.4
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	Negativo	Negativo
Glucose	Normal	<15
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	Normal	<1
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Leucócitos	Negativo	<10
Eritrócitos	10	Negativo
BIOQUÍMICA		
Ionograma urinário		
Sódio	161mmol/L	54-190
Potássio	18mmol/L	20-80
Cloretos	124mmol/L	46-168
Ureia	415.0mg/dL	145-1542
Glucose	3.0mg/dL	6 20
Osmolalidade	372mOsmol/kg	300-900

URINA	23/09/2017	Val. Ref.
EXAME SUMÁRIO DA URINA		
Características físico-químicas		
Cor	Pálido	
Aspeto	Limpida	
Densidade	1.010	1.010-1.030
pH	7	4.8-7.4
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	Negativo	Negativo
Glucose	Normal	<15
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo

Anexo 5 - Evolução analítica durante o internamento

Urobilinogénio	Normal	<1
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Leucócitos	Negativo	<10
Eritrócitos	10	Negativo
BIOQUÍMICA		
Creatinina		
Creatininúria	35.0mg/dL	28-259
Creatininúria (24h)	945.0mg/24h	1040-2350
Ionograma urinário		
Sódio	79mmol/L	54-190
Sódio (24h)	213mmol/24h	40-220
Potássio	39mmol/L	20-80
Potássio (24h)	104.2mmol/24h	25-125
Cloretos	86mmol/L	46-168
Cloretos (24h)	232mmol/24h	110-250
Proteínas totais		
Proteinúria (24h)	121.5mg/24h	<150

Anexo 6 - Resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados no âmbito da investigação etiológica do caso apresentado durante o internamento

EXSUDADO NASO FARÍNGEO	12/09/2017
Pesquisa de vírus Influenza A e B	Negativo
Pesquisa de vírus respiratórios	Positivo - Rinovirus
VIROLOGIA	15/09/2017
Anti-VIH 1/2 (CHIV Ag/Ab)	Soro não reativo
HEMOCULTURAS	13/09/2017
Exame Bacteriológico (Aerobiose)	Negativo
Exame Bacteriológico (Aerobiose)	Negativo
URINA	12/09/2017
Pesquisa Ag Pneumococcus	Negativo
Pesquisa Ag Legionella	Negativo
	13/09/2017
Exame Bacteriológico	Negativo
FEZES	16/09/2017
Exame Bacteriológico	Negativo para Salmonella spp., Shigella spp. E Campylobacter spp.
Pesquisa de Cryptosporidium	Negativo
Exame Parasitológico	Negativo
SECREÇÕES BRÔNQUICAS	12/09/2017
Exame Bacteriológico	
Exame direto	
Coloração de Gram	Negativo
Coloração de Ziehl-Neelsen	Negativo
Exame Cultural	Negativo
Pesquisa Legionella	Negativo
LAVADO BRONCO-ALVEOLAR	14/09/2017
Pesquisa Legionella	Negativo
Exame Bacteriológico	
Exame direto	
Coloração de Gram	Negativo
Coloração de Ziehl-Neelsen	Negativo
Exame Cultural	Negativo
Exame Micológico	Negativo
S. Aspergilose - Galactomanan no lavado broncoalveolar	Negativo
Exame Citológico	
Elementos nucleados	23/uL
Obs: devido à escassez de células não é possível a contagem diferencial	

Anexo 6 - Resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados no âmbito da investigação etiológica do caso apresentado durante o internamento

MIELOGRAMA MEDULA	15/09/2017
Citologia	Medula óssea hipercelular com desvio da relação granulocítica/eritrobástica a favor da primeira série. Hiperplasia da série granulocítica com aumento acentuado de eosinófilos (41% de celularidade total) em todos os estadios maturativos, sem outras alterações. 1% de mieloblastos, 11% de linfócitos da celularidade total, sem dismorfias. Série eritrocitária com hipoplasia, sem alterações morfológicas ou desvios maturativos. Megacariócitos em número normal, sem alterações morfológicas significativas.
Conclusão:	Medula óssea hipercelular com aumento do número de eosinófilos (41% da celularidade total)
Imunofenotipagem	
Anticorpo monoclonal CD3+	8.9%
Anticorpo monoclonal CD4+	3.4%
Anticorpo monoclonal CD5+/CD19+	Negativo
Anticorpo monoclonal CD8+	5.1%
Anticorpo monoclonal CD19+	12.9% (56.1% em região de linfócitos)
Anticorpo monoclonal CD20+/CD19+	12.3%
Anticorpo monoclonal cadeias kappa+/CD19+	6.0%
Anticorpo monoclonal cadeias lambda/CD19+	4.9%
Conclusão:	Na celularidade total foi identificada uma população linfocitária T de 8.9% que apresenta inversão da relação CD4/CD8 e uma população linfocitária B de 12.9% (56.1% em região de linfócitos), onde se exclui a monoclonalidade pela expressão equilibrada das cadeias de superfície Kappa e Lambda. A população linfocitária B apresenta diferenciação normal.