



Clínica Universitária de Pediatria

**Pneumonia Eosinofílica Crónica
Idiopática em idade pediátrica
A propósito de um caso clínico**

Cláudia Sofia Teixeira Fonseca

JUNHO'2020



Clínica Universitária de Pediatria

Pneumonia Eosinofílica Crónica Idiopática em idade pediátrica

A propósito de um caso clínico

Cláudia Sofia Teixeira Fonseca

Orientado por:

Dr.ª Filipa Prata

JUNHO'2020

RESUMO

As Pneumonias Eosinofílicas (PE) representam um grupo heterogéneo de doenças do parênquima pulmonar que se caracterizam por uma marcada eosinofilia alveolar e/ou sérica, associada à evidência imagiológica de um infiltrado pulmonar. Este grupo de doenças pode ser de etiologia primária (idiopática) ou secundária (infecciosa, alérgica, maligna ou tóxica). Dentro das PE idiopáticas incluem-se a Pneumonia Eosinofílica Aguda Idiopática (PEAI) e a Pneumonia Eosinofílica Crónica Idiopática (PECI), que envolvem exclusivamente o pulmão e a Granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) (anterior Síndrome de Churg–Strauss) ou a Síndrome hipereosinofílica, que se apresentam como entidades de envolvimento sistémico.

O quadro clínico abrange um largo espetro de manifestações assim como de gravidade.

Particularmente a nível pulmonar, podem apresentar-se com infiltrados assintomáticos, ou conduzir, no extremo oposto, a uma síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS).

O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição, baseando-se numa constelação de sintomas, eosinofilia sérica e/ou alveolar, associados a um padrão radiológico sugestivo.

O tratamento atualmente disponível baseia-se em esquemas moderadamente prolongados de corticosteroides, em alguns casos em associação com outros imunossuppressores. Apesar da boa resposta ao tratamento, as recorrências são frequentes.

Neste trabalho, apresenta-se uma revisão teórica da PECI e de dois dos seus principais diagnósticos diferenciais (PEAI e GEPA), a propósito do caso clínico de uma adolescente de 14 anos de idade, internada na Unidade de Infeciologia Pediátrica do Serviço de Pediatria Médica, do Hospital d9e Santa Maria, na sequência de um quadro de febre, tosse, sudorese noturna e perda ponderal, de evolução subaguda, analiticamente associado a uma marcada eosinofilia e imagiologicamente com uma hipotransparência heterogénica do lobo superior do pulmão esquerdo, tendo sido assumido o diagnóstico de uma PECI. Será discutida a apresentação clínica e obstáculos inicialmente encontrados no diagnóstico assim como a abordagem terapêutica implementada.

Palavras-Chave: Pneumonias Eosinofílicas, Pneumonias Eosinofílica Crónica Idiopática, Pneumonias Eosinofílica Aguda Idiopática, Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite.

O Trabalho Final exprime a opinião do tutor e não da FMUL.

ABSTRACT

Eosinophilic pneumonias are a heterogeneous group of parenchyma's lung disorders, characterized by a massive alveolar and/or blood eosinophilia associated with pulmonary infiltrates on chest imaging. These conditions are divided into primary (idiopathic) and secondary forms, such as infectious, allergic, malignant or toxic etiology. Idiopathic Eosinophilic Pneumonias includes Idiopathic Acute Eosinophilic Pneumonia and Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia, which have an isolated pulmonary involvement and Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis (previously Churg – Strauss Syndrome) and the Hypereosinophilic Syndrome with a systemic involvement.

The clinical presentation of these disorders involves a wide spectrum of manifestations and severity. Particularly at pulmonary level, it may present with asymptomatic infiltrates, or lead to an acute respiratory distress syndrome. The diagnosis requires a high degree of suspicion and it is based on a constellation of symptoms, blood and / or alveolar eosinophilia associated with a suggestive radiological pattern.

The treatment currently available, consists on corticosteroid regimens, in some cases combined with others immunosuppressive agents. Despite the normally good response to treatment, relapses are frequent.

This paper describes a theoretical review of PEI, and two differential diagnoses (Acute Eosinophilic Pneumonia and Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis) regarding the clinical case of a 14-year-old girl, admitted to the Paediatric Infectious Unit of the Medical Paediatric Service, from Hospital de Santa Maria, with a subacute evolution of fever, cough, night sweats and weight loss, analytically associated with a important eosinophilia and a heterogeneous hypo transparency on chest radiology, having been assumed the diagnosis of a PEI. It will be discussed the clinical presentation and diagnosis challenges initially found, as well as the therapeutic approach implemented.

Keywords: Eosinophilic pneumonias, Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia, Idiopathic Acute Eosinophilic Pneumonia Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis.

The final work expresses the opinion of the author and not of the FMUL

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica
ANA – Anticorpos Anti-nucleares.
ANCA - Anticorpo anti citoplasma de neutrófilo.
ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome
AZT - Azatioprina
CSI - Corticosteroides Inalados
CSO - Corticosteroides Orais
CVF – Capacidade Vital Forçada
CHO-CR – Centro Hospitalar Ocidental das Caldas da Rainha
DL50 - Capacidade de difusão do monóxido de carbono
ECG – Eletrocardiograma
EcoTT - Ecocardiograma transtorácico
FEV 1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FR – Fator Reumatoide
GEPA – Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte
HSM – Hospital Santa Maria
LBA – Lavado broncoalveolar
MPO – Mieloperoxidase.
MTX - Metotrexato
PCR – Proteína C reativa
PE – Pneumonia Eosinofílica
PECI - Pneumonia Eosinofílica Crónica Idiopática
PEAI - Pneumonia Eosinofílica Aguda Idiopática
PFR - Provas de Função Respiratória
Sat Tc O2 – Saturação transcutânea de oxigénio
SCS - Síndrome de Churg Strauss
SPN – Seios peri nasais
SU - Serviço de Urgência
TC – Tomografia Computorizada
TC – SPN – Tomografia Computorizada dos seios peri nasais.
TNF –Fator de Necrose Tumoral
UIP – Unidade de Infeciologia Pediátrica
VIH – Vírus de imunodeficiência humana
VS - Velocidade de sedimentação

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	7
CASO CLÍNICO	9
DISCUSSÃO.....	14
Pneumonia Eosinofílica Crônica Idiopática	14
Epidemiologia	14
Etiologia e Fisiopatologia.....	15
Manifestações Clínicas.....	16
Exames complementares de diagnóstico	16
Diagnóstico.....	19
Abordagem terapêutica.....	20
Prognóstico	22
Diagnóstico diferencial.....	23
Pneumonia Eosinofílica Aguda Idiopática	23
Epidemiologia	23
Etiologia e Fisiopatologia.....	23
Manifestações Clínicas.....	24
Exames Complementares de Diagnóstico	25
Diagnóstico.....	26
Abordagem terapêutica.....	27
Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite	28
Epidemiologia	28
Etiologia e Fisiopatologia.....	28
Manifestações Clínicas.....	29
Exames complementares de diagnóstico	32
Diagnóstico.....	34
Tratamento.....	34
Prognóstico	35
CONCLUSÃO.....	37
AGRADECIMENTOS	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS.....	44

INTRODUÇÃO

As Doenças Eosinofílicas do Pulmão, também conhecidas como Pneumonias Eosinofílicas, correspondem um grupo heterogêneo de doenças com envolvimento difuso do parênquima pulmonar, que se caracterizam pela presença de uma eosinofilia alveolar (>25%), com ou sem eosinofilia no sangue periférico (>1x10⁹). As PE classificam-se de acordo com a sua etiologia em primárias (idiopáticas) e secundárias, se for identificada uma causa: infecciosa, tóxica, maligna, autoimune ou alérgica.

As PE idiopáticas podem ter um envolvimento sistémico: Granulomatose eosinofílica com poliangeíte ou Síndrome hipereosinofílica; ou limitado ao pulmão, como se verifica na Pneumonia Eosinofílica Aguda Idiopática e na Pneumonia Eosinofílica Crónica idiopática. [1], [2]

Clinicamente estas doenças apresentam um espectro de gravidade variável à altura do diagnóstico, desde infiltrados pulmonares assintomáticos à síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) com necessidade de ventilação mecânica. O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição, baseando-se num padrão clínico-radiológico sugestivo, associado à demonstração de eosinofilia alveolar e/ou sanguínea.

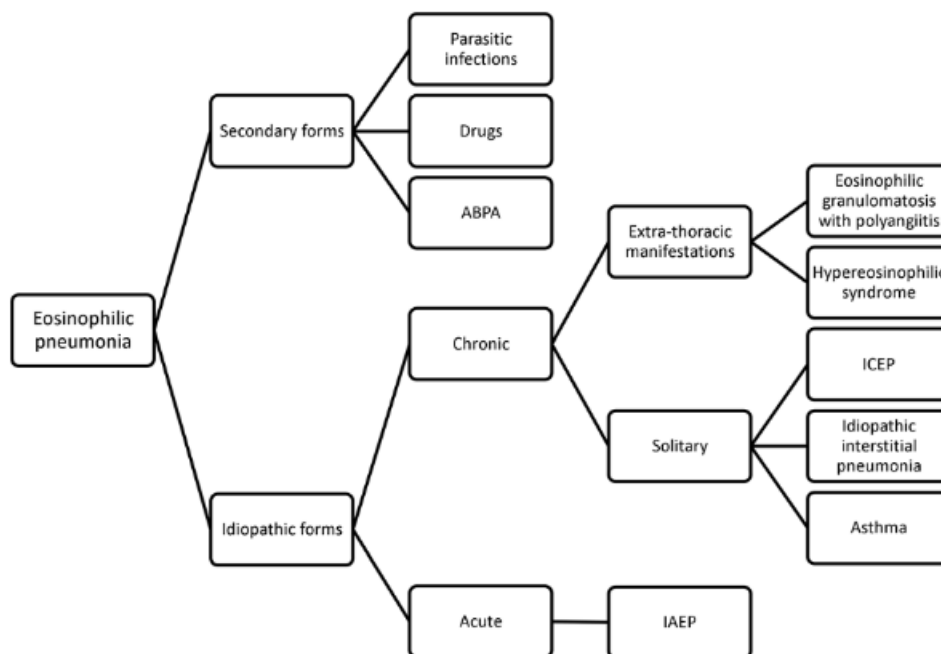


Fig. 1: Algoritmo de classificação das Pneumonia Eosinofílicas em idade pediátrica (ABPA–allergic bronchopulmonary aspergillosis; IAUP–Idiopathic Acute Eosinophilic Pneumonia; ICEP - Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia). Retirado de [3]

A PECEI foi descrita pela primeira vez, como uma entidade clínica distinta, em 1969 por Carrington et al. Caracteriza-se por uma infiltração alveolar e intersticial eosinofílica de etiologia desconhecida. Trata-se de uma entidade clínica rara (sobretudo em população pediátrica) com um pico de incidência entre os 40-50 anos, predominando na raça caucasiana e no sexo feminino numa proporção de 2:1. Em cerca de 50% dos casos, os doentes apresentam uma história prévia de atopia, rinite alérgica ou asma. O quadro clínico é inespecífico e insidioso, podendo a instalação de sintomas respiratórios e sistémicos durar meses. Febre, tosse, dispneia, toracalgia, suores noturnos e perda ponderal são os sintomas mais frequentes.[2]

O exame objetivo é igualmente inespecífico, com um terço dos doentes a apresentar sibilos ou ferveores à auscultação pulmonar.[2]

Analicamente pode verificar-se uma elevação da VS, PCR e dos níveis de IgE, acompanhados por trombocitose. Cerca de 90% dos doentes apresenta eosinofilia no sangue periférico. A eosinofilia alveolar é um achado universal, muitas vezes superior a 40%.[2], [4]

A PECEI caracteriza-se imagiologicamente pela presença de opacidades alveolares periféricas, de limites mal definidos, com uma densidade variável entre vidro despolido e consolidação com broncograma aéreo. A distribuição habitualmente é bilateral e simétrica, conferindo-lhe um padrão radiológico classicamente descrito como o “negativo fotográfico do edema pulmonar”. [2], [4], [5]

Os corticoides constituem o tratamento chave desta patologia. A resposta à corticoterapia é habitualmente boa, com remissão do quadro, embora as recidivas durante a redução ou após a descontinuação do tratamento sejam frequentes.[2]

Nesta tese, é apresentado e discutido o caso clínico de uma adolescente de 14 anos internada na Unidade de Infeciologia Pediátrica (UII) do Serviço de Pediatria Médica do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário de Santa Maria em julho de 2019, e posteriormente diagnosticada com uma PECEI. Este trabalho procura rever e reunir a informação atualmente existente sobre o tema: abordar-se-ão as principais manifestações clínicas da doença, os métodos de diagnóstico, os dois principais diagnósticos diferenciais de pneumonias eosinofílicas idiopáticas e o tratamento, possibilitando assim a revisão e amplificação do conhecimento sobre a mesma, de forma a inseri-la no diagnóstico diferencial de quadros clínicos com manifestações sobreponíveis.

CASO CLÍNICO

Renata, sexo feminino, 13 anos, leucodérmica, natural e residente nas Caldas da Rainha. Primeira filha de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos, sem hábitos tabágicos. Irmã de nove anos, saudável. Avô paterno falecido aos 66 anos, em contexto de neoplasia do pulmão. Avó materna com tuberculose tratada em idade jovem. Sem outros antecedentes familiares de relevo ou doenças heredo-familiares conhecidas.

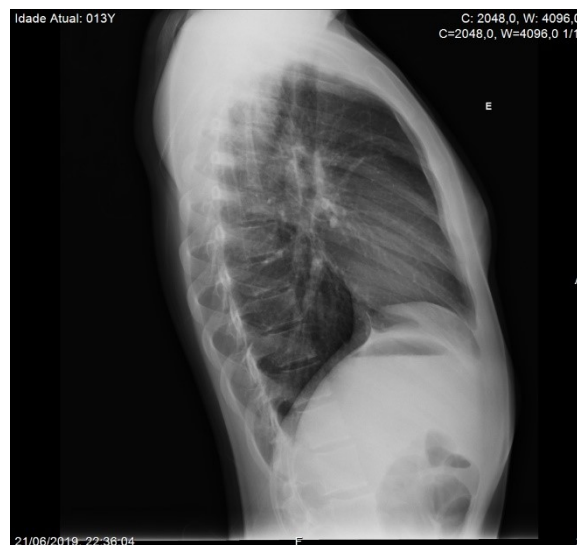
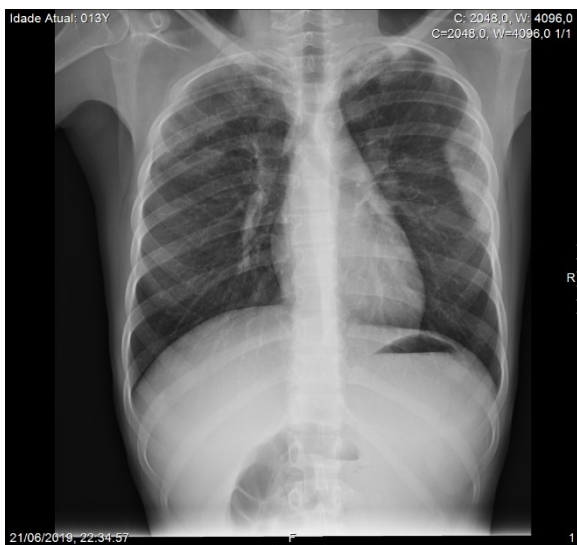
Gestação de termo vigiada. Parto eutócico no Hospital das Caldas da Rainha. Parâmetros antropométricos dentro da normalidade. Período neonatal sem intercorrências.

Antecedentes pessoais de rinite, medicada com bilastina e budesonido tópico, seguida na consulta de Imunoalergologia no Hospital da CUF de Torres Vedras, com testes cutâneos negativos. Adenoamigdalectomia aos 7 anos. Sem internamentos anteriores, outras patologias ou alergias medicamentosas conhecidas. Sem hábitos tabágicos. Vacinas atualizadas segundo o Programa Nacional de Vacinação. Reside em zona urbana, sem animais de estimação. Bom desenvolvimento estatura ponderal e psicomotor.

Adolescente em aparente estado de saúde até maio de 2019, cerca de um mês antes do internamento, altura em que iniciou quadro de febre, tosse produtiva e sudorese noturna (necessidade de trocar o pijama quatro a cinco vezes por noite), com duração de três a quatro dias e que resolveu espontaneamente. Assintomática até dez dias antes do internamento, altura em que reinicia febre (38,5°C axilar), com um pico diário vespertino, que cedia ao paracetamol. Adicionalmente referia obstrução nasal. Neste contexto, foi observada ao quinto dia de doença no Hospital da CUF de Torres Vedras, e ao sexto dia no Centro Hospitalar do Oeste das Caldas da Rainha (CHO-CR). Realizou avaliação analítica e telerradiografia torácica.

Analiticamente com elevação dos parâmetros inflamatórios, leucocitose (13 200 /uL) com eosinofilia (8,1%, 1070/uL), Proteína C Reativa (PCR) 13,5mg/dl, associada a trombocitose ligeira (Plaquetas 472 000/uL).

A telerradiografia torácica demonstrou hipotransparência triangular na região periférica do lobo superior do pulmão esquerdo, hipotransparência de ambos os ápices e reforço hilar bilateral.



Figs 2 e 3: Imagens de Telerradiografia torácica em incidência antero-posterior (fig. 2) e de perfil (Fig. 3), realizada a 21/06/2019 no CHO-CR, com hipotransparência triangular na região periférica do lobo superior do pulmão esquerdo, hipotransparência de ambos os ápices e reforço hilar bilateral.

Admitiu-se pneumonia do lobo superior do pulmão esquerdo, medicada com amoxicilina (1g 3id, cinco dias) e azitromicina (500mg id, cinco dias) para cumprir no domicílio.

No dia do internamento (26/06/2019), por manutenção da febre, recorreu novamente ao SU do Hospital da CUF. Analiticamente com manutenção da elevação dos parâmetros inflamatórios, PCR 14,4 mg/dL, eosinofilia e estudo de imagem com telerradiografia torácica sobreponível à anterior. Neste contexto, foi referenciada ao CHO-CR, com indicação para internamento sob antibioticoterapia empírica com ampicilina (1mg, 4id, cinco dias) por via endovenosa.

À admissão no CHO-CR a 26/06/2019 apurou-se perda ponderal de 2 quilos no último mês, sem anorexia. Negou tosse, sensação de dispneia, alterações cutâneas ou outros sinais e sintomas. Negou consumo de água proveniente de fontes, consumo de produtos de ervanária ou qualquer medicação, além de budesonido e bilastina. Negou contacto com animais e viagens recentes. Sem alterações no exame objetivo.

Para estudo da etiologia foram realizados vários exames (Tabela 1).

Hemoculturas	IGRA	Mantoux	Micobactérias Suco gástrico	Serologias HIV-1/2
Negativas	Inconclusivo	Anérgica	Exame direto: negativo Cultura: negativa	Negativas

Tabela 1: Resultados do estudo infeccioso realizado durante o internamento no CHO-CR.

A Tomografia computadorizada (TC) torácica, realizada ao terceiro dia de internamento,

revelou “opacidades consolidativas nos pulmões com predomínio periférico nas regiões apicais posteriores nos lobos superiores e no segmento apical dos lobos posteriores. No ápice pulmonar esquerdo, imagem hipodensa no interior com 1,3cm, com aparentes imagens vasculares no interior, a sugerir pequena área do pulmão aerado. Árvore traqueobrônquica principal permeável. Gânglios mediastínicos ligeiramente aumentados, o maior subcarinal com 1cm de maior eixo. Ausência de derrame pleural, pneumotórax ou derrame pericárdico significativo. Coração com dimensões normais. Grandes vasos mediastínicos com trajeto e calibre externo habituais. Tendo em conta as alterações acima descritas, de entre as possibilidades diagnósticas, destacam-se pneumonia infecciosa atípica/viral/tuberculosa, pneumonia eosinofílica crónica e pneumonia em organização criptogénica.”

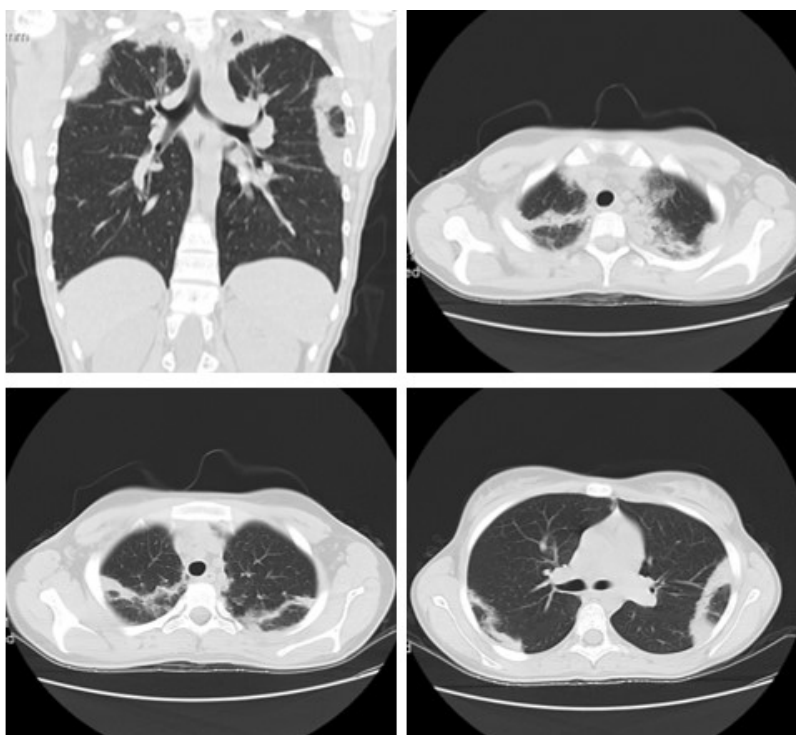


Fig 4, 5, 6, 7: Imagens de Tomografia Computadorizada obtida durante o internamento no CHO-CR a 26/06/2019, em plano sagital (fig. 4) e coronal (fig. 5-7).

Ao 13º dia de internamento no CHO-CR, aliadas à ausência de diagnóstico, foi discutida a evolução clínica da doente com as Unidades de Pneumologia e Infeciologia Pediátrica do Hospital da Santa Maria (HSM), decidindo-se pela transferência da doente para a Unidade de Infeciologia Pediátrica (UIP) do HSM.

Ao exame objetivo realizado à entrada na UIP (10/07/2019) a doente estava colaborante,

com bom estado geral. Pele e mucosas coradas e hidratadas. Sem exantemas. Eupneica, sem sinais de dificuldade respiratória e com Sat Tc O₂ 98-100% em ar ambiente. Sem adenopatias cervicais palpáveis. Orofaringe sem alterações. Auscultação cardíaca com S1+S2 presentes, rítmicos e regulares, sem sopros ou extra sons. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular simétrico, sem ruídos adventícios, sem prolongamento do tempo expiratório. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias.

Dos exames para investigação etiológica que fez durante o internamento (ver Tabela I do Anexo) destacam-se as seguintes alterações:

- Eosinofilia (1570/uL), trombocitose 493 000, PCR 12,2 mg/dl, VS 120 mm;
- Elevação de alfa 1 (0,7 g/dl), alfa 2 (1,6 g/dl) e gama (1,8 g/dl) na eletroforese das proteínas; IgE (178 U/L); ANCA (PR3) positivo com restantes auto-anticorpos (ANA, Ac anti dsDNA, ANCA MPO) negativos. Populações linfocitárias com inversão CD4+/CD8+.
- Exames culturais, serologias, exame parasitológico das fezes, PCR para *M.tuberculosis* no suco gástrico, Galactomannan e VIH1,2 negativos.

Ao terceiro dia de internamento, após discussão com a Unidade de Pneumologia Pediátrica, realizou colheita de LBA cujo resultado do exame citoquímico revelou líquido turvo, com elevação dos eosinófilos 35% (neutrófilos 2%, linfócitos 11% e macrófagos 52%). Exame cultural, Ziel-Neelsen, pesquisa de micobactérias e galactomannan negativos.

As Provas de função respiratória revelaram curva débito-volume com conformação sugestiva de perturbação ventilatória obstrutiva. Reatividade parcial ao broncodilatador com normalização da morfologia da curva.

Foi observada pela Oftalmologia que objetivou: “discreta uveíte anterior bilateral, sem necessidade de tratamento dirigido” e pela Cardiologia, com realização de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (EcoTT), sem alterações. Fez ecografia abdominal que não revelou alterações.

Durante o internamento, manteve-se hemodinamicamente estável, sem necessidade de oxigénio suplementar e sem intercorrências. Apirética a partir do quinto dia de internamento, na ausência de tratamento dirigido. Teve alta ao sétimo dia clinicamente melhorada, analiticamente mantendo elevação dos parâmetros inflamatórios e eosinofilia.

Uma semana após a alta, após exclusão de outras patologias que se associam a eosinofilia pulmonar, tendo reiniciado febre alta e tosse e, sendo a PECCI a principal hipótese

diagnóstica, iniciou corticoterapia (prednisolona 1 mg/Kg/dia) tendo-se verificado, não só a resolução sintomática completa, como a normalização da eosinofilia periférica (redução dos eosinófilos de 2740/uL para 350/uL na primeira semana) e a recuperação das alterações funcionais ventilatórias e imagiológicas

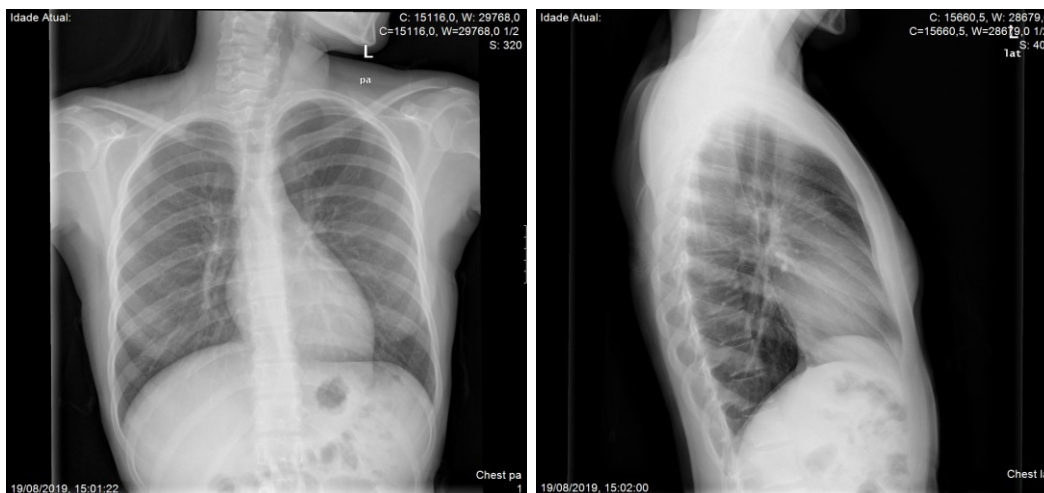


Fig. 8 e 9 Telerradiografia torácica em incidência ântero-posterior (esquerda) e perfil (direita), um mês após o início do tratamento.

Um mês após o início da corticoterapia sistêmica iniciou o desmame gradual da dose diária, com redução mensal, suspendendo a prednisolona ao nono mês de terapêutica. Sem recidiva da doença, com alguns efeitos adversos nomeadamente fácies cushingoide e acne.

Fez TC-SPN dois meses após a alta, que revelou “discreto desvio sinusoidal do septo nasal; discreta hipertrofia dos cornetos inferiores, condicionando redução da permeabilidade das fossas nasais bilateralmente; curvatura paradoxal do corneto médio à direita; espessamento mucoso dos seios maxilares, com quisto de retenção submucoso de grandes dimensões à esquerda. Preenchimento do ostium e do seio maxilar bilateralmente e do infundíbulo à esquerda por componente de partes moles; discreta inflamação de algumas células etmoidais bilateralmente. Seios peri nasais frontais e esfenoidais permeáveis. Estrutura óssea das paredes sinusais conservada. Sem outras alterações.”

Seguida regularmente nas consultas externas de Infecçiology, Reumatologia e Pneumologia pediátrica e oftalmologia.

DISCUSSÃO

O caso clínico exposto apresentou-se como um desafio em termos diagnósticos. Foi inicialmente interpretado como pneumonia, no entanto não é comum a eosinofilia nesta situação nem a ausência de isolamento de qualquer agente microbiano nos produtos biológicos, nem ainda a falta de resposta à antibioterapia instituída. Perante um quadro clínico de tosse, febre, sudorese noturna e perda ponderal, de evolução subaguda, um dos diagnósticos a considerar seria o de tuberculose pulmonar que foi excluída no decurso da investigação e que raramente cursa com hipereosinofilia pulmonar. A presença de eosinofilia sérica e alveolar com parâmetros laboratoriais de infeção elevados e opacidades alveolares periféricas foi sugestivo de pneumonia eosinofílica. Dentro das pneumonias eosinofílicas secundárias, a história pregressa e os exames complementares de diagnóstico permitiram excluir as causas infecciosas, nomeadamente pneumonias fúngicas como a criptococose, a coccidioïdomicose, infeções parasitárias causadas por helmintas (*Ascaris*, *Strongyloides*, *larva migrans* visceral), Aspergilose broncopulmonar alérgica e a pneumonite causada por fármacos ou tóxicos. Admitindo-se como diagnóstico mais provável uma pneumonia eosinofílica idiopática nomeadamente a PECEI, tecem-se algumas considerações relacionadas com esta patologia e com os diagnósticos diferenciais com a PEAI e a GEPA.

Pneumonia Eosinofílica Crónica Idiopática

Epidemiologia

A Pneumonia eosinofílica crónica idiopática pertence a um grupo heterogéneo de doenças do parênquima pulmonar que cursam com uma exuberante eosinofilia alveolar frequentemente acompanhada por eosinofilia do sangue periférico. A PECEI é considerada uma doença rara, especialmente na população pediátrica. A prevalência estimada ronda 1:100.000 habitantes, sendo mais frequente na raça caucasiana e no sexo feminino, com uma proporção mulheres/homens de 2:1.[4], [6] A PECEI pode ocorrer em qualquer faixa etária, com um pico de incidência entre a quarta e a quinta décadas de vida, e menos do que 6% dos casos a ocorrer abaixo dos vinte anos de idade.[2], [7]

Cerca 50% dos doentes apresenta história de atopia, rinite alérgica, dermatite atópica ou pólipos nasais, e mais de dois terços antecedentes pessoais de asma brônquica.[6], [7]

Além disso, curiosamente, a PECEI parece ocorrer mais frequentemente na população não fumadora, com 60% dos doentes sem história de tabagismo, contra menos de 10% de fumadores ativos. Por este motivo, admite-se a hipótese de o tabaco poder funcionar como um fator protetor da patologia.[8]

A doente apresentada no caso clínico é caucasiana, pertence ao género mais afetado, contudo tem uma idade inferior aquela em que ocorrem o maior número de casos.

Tem antecedentes pessoais de rinite alérgica e nega hábitos tabágicos.

Etiologia e Fisiopatologia

A principal característica da PECEI é a massiva acumulação de eosinófilos a nível pulmonar. Os eosinófilos representam cerca de 5% da população celular da medula óssea e são rotineiramente contabilizados no hemograma. Pertencentes à imunidade adaptativa, estão associados a respostas Th2 mediadas.[6]

Na PECEI parece existir um fator desencadeante inespecífico, que promove a sobreprodução desta linhagem celular, levando à sua acumulação nos tecidos e sangue periférico. Embora a etiologia precisa da PECEI permaneça pouco esclarecida, pensa-se que a interleucina 5 (IL-5) desempenhe um papel central. A IL-5 é uma citocina sintetizada pelos linfócitos Th2, que intervêm no desenvolvimento, migração e desgranulação dos eosinófilos sobretudo a nível pulmonar. Na presença de um fator desencadeante, a ativação da resposta Th2 conduz à síntese desta proteína com consequente ativação exagerada e recrutamento de eosinófilos, resultando na sua acumulação pulmonar e sérica (Fig. 10).[6], [9]

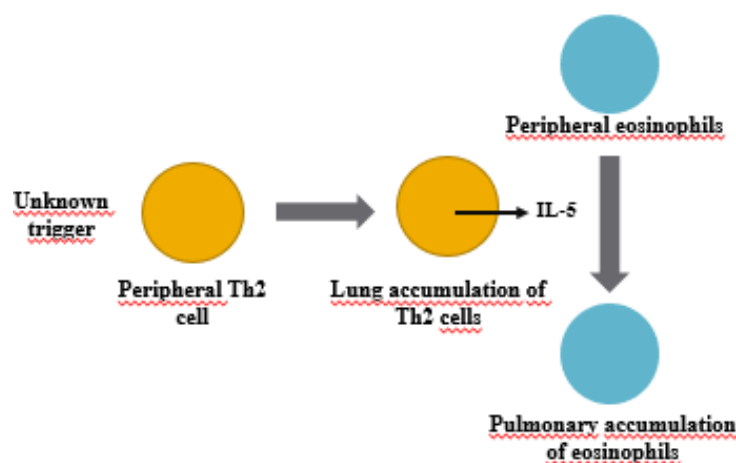


Fig.10:Representação esquemática do mecanismo proposto para explicar a acumulação de eosinófilos na PECEI. (adaptado de [9])

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da PECCI é bastante variável, caracterizando-se pela instalação indolente de um quadro sintomático pouco específico, com início várias semanas antes do diagnóstico.[6]

As manifestações mais frequentes são respiratórias, com destaque para a tosse (90%) e para a dispneia (60-90%).[6] A tosse, inicialmente seca, pode tornar-se mais tarde produtiva, com eliminação de expectoração mucoide. A dispneia tende a ter uma instalação progressiva, variando entre leve a moderada.[2] Apesar do quadro ser predominantemente respiratório, os doentes com PECCI raramente desenvolvem insuficiência respiratória, sendo a necessidade de ventilação invasiva muito rara. Dor torácica e hemoptises podem estar igualmente presentes, mas são menos frequentes, ocorrendo em cerca de 10% dos doentes.[6] Apesar de, por definição, a PECCI se limitar ao envolvimento pulmonar, ao quadro respiratório podem associar-se manifestações sistêmicas como febre, fadiga, astenia, anorexia, perda ponderal e sudorese noturna.[6] Menos frequente, ocasionalmente, podem ainda fazer parte do quadro clínico, manifestações extratorácicas como artralgias, alterações cutâneas inespecíficas, pericardite aguda, alterações das provas hepáticas e sintomas abdominais.[2], [8], [6]

O exame objetivo é inespecífico, destacando-se uma auscultação pulmonar com sibilos ou ferveores em cerca de um terço dos doentes.[2]

O quadro clínico da doente apresentada instalou-se de forma subaguda, com início um mês antes do internamento. Consistiu na associação de febre, tosse produtiva, sudorese noturna, obstrução nasal e uma perda ponderal de dois quilos. Não foram descritas manifestações sugestivas de envolvimento extratorácico. Tanto o tempo de evolução do quadro como a sintomatologia, apesar de inespecíficos, enquadram-se no que está descrito para a PECCI embora se possam admitir outros diagnósticos, nomeadamente tuberculose pulmonar. Assim, no sentido de esclarecer a etiologia do quadro clínico, foram realizados entre o CHO-CR e o HSM avaliações laboratoriais sistemáticas, exames imagiológicos (telerradiografia torácica e TC), exames culturais e provas de função respiratória.

Exames complementares de diagnóstico

- **Avaliação analítica**

Analiticamente, a presença de leucocitose com eosinofilia (contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a 6%) é frequente, ocorrendo em aproximadamente em 88% dos

casos diagnosticados.[6] Os níveis séricos de IgE encontram-se elevados em aproximadamente 50-60% dos doentes, podendo atingir valores de 1000UI/L[2] Adicionalmente alguns doentes podem apresentar uma anemia normocítica, normocrômica e trombocitose. A elevação dos parâmetros inflamatórios é frequente, com VS e PCR aumentadas.[2], [4]

Na avaliação gasométrica do sangue arterial é frequente a observação de hipoxemia ligeira a moderada.[6]

Desde a primeira avaliação analítica realizada no Hospital da CUF de Torres Vedras, cinco dias antes do internamento, durante o internamento no CHO-CR e mais tarde no CHULN a Renata nunca teve anemia, manteve elevação dos parâmetros inflamatórios e uma eosinofilia em cinética crescente, a par de uma trombocitose mantida, inserindo-se no enquadramento laboratorial da PECL.

	Hb	Leucócitos	Neutrófilos	Eosinófilos	Linfócitos	Plaquetas	PCR
CHO-CR 21/06	12	13.200	67% (8840)	8.1% (1070)	15.8% (2086)	471.000	13.5
CHO-CR 02/07	12	8.200	63.7% (5223)	11.6% (950)	15.9% (1303)	564.000	14
HSM 11/07	11.9	8.8980	57% (5118)	17.4% (1570)	17.8% (1598)	493.000	9.13
HSM 16/07	11.9	12.750	5107% (6591)	21.5% (2740)	20.6% (2626)	489.000	8.98

Tabela 2: Evolução analítica da Renata no decorrer do internamento no CHO-CR e HSM.

Marcadores de auto imunidade como o fator reumatoide e os anticorpos antinucleares (ANCA), podem estar presentes numa minoria dos doentes.[2] Efetivamente a doente apresentava ANCA (PR3) positivo. Os anticorpos anti dsDNA, ANA e ANCA (MPO) foram negativos.

Os resultados negativos do IGRA, Mantoux, pesquisa de micobactérias no suco gástrico e hemoculturas tornaram os diagnósticos de Tuberculose pulmonar e pneumonia bacteriana muito menos prováveis em detrimento da hipótese de PECL.

- **Exames de imagem**

Imagiologicamente destacam-se como meios complementares de diagnóstico mais utilizados, a telerradiografia torácica e a TC.

As imagens radiológicas típicas são opacidades parenquimatosas periféricas, bilaterais, de limites mal definidos, com uma densidade variável entre vidro despolido e a consolidação com broncograma aéreo. A imagem em vidro despolido ocorre principalmente nas lesões mais tardias, enquanto a consolidação domina na doença inicial.[5] A distribuição é habitualmente simétrica, com predomínio nos lobos superiores, conferindo-lhe um padrão radiológico classicamente descrito como o “negativo fotográfico do edema pulmonar”. Este padrão, apesar de altamente sugestivo, não é específico desta patologia, observando-se apenas em 25% dos doentes, e podendo observar-se em outras entidades como na pneumonia em organização criptogénica, sarcoidose e pneumonite induzida por fármacos. A presença de derrame pleural ocorre em menos de 10% dos casos.[2], [4], [5]

A TC torácica de alta resolução é particularmente útil quando, apesar da suspeita clínica, a telerradiografia torácica não apresenta nenhuma alteração sugestiva que suporte o diagnóstico, auxiliando no diagnóstico diferencial com outras doenças eosinofílicas do pulmão. Dada a sua elevada sensibilidade a TC facilita a identificação das opacidades e dos infiltrados em padrão de vidro despolido, não visualizáveis na telerradiografia. Em aproximadamente 50% dos doentes podem ser observadas adenopatias mediastínicas.[2], [5], [11]

Cinco dias antes do internamento no CHO-CR a radiografia torácica da doente do caso apresentado revelava uma hipotransparência heterogénea triangular na região periférica do lobo superior do pulmão esquerdo, hipotransparência de ambos os ápices e um reforço hilar bilateral.

A TC realizada ao terceiro dia de internamento no CHO-CR revelou: opacidades consolidativas de predomínio periférico e apical, bilateralmente. No ápice pulmonar esquerdo, destacava-se uma imagem hipodensa, com aparentes imagens vasculares no interior. Gânglios mediastínicos ligeiramente aumentados. Ausência de derrame pleural ou pneumotórax.

Integrando os achados imagiológicos da telerradiografia torácica e da TC, verificamos o predomínio apical das imagens consolidativas, já descritas como um padrão frequente da PECL. As adenopatias mediastínicas, apesar de inespecíficas também apoiam o diagnóstico, estando presentes em metade dos casos de PECL. Apesar de sugestivos, nenhum destes achados imagiológicos são patognomónicos da PECL, pelo que não nos permite estabelecer o diagnóstico isoladamente.

- **Provas de função respiratória (PFR)**

O acesso a PFR é essencialmente útil na avaliação da gravidade da doença, permitindo perceber o impacto funcional sobre o sistema respiratório do doente. A espirometria pode revelar tanto um padrão restritivo, como obstrutivo (mais frequente nos doentes com diagnóstico prévio de asma). Um terço dos casos não apresenta alterações das PFR.[6], [8] A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL50) encontra-se diminuída em cerca de metade dos casos.[5], [6]

Além do seu papel na documentação da gravidade da doença, as PFR são igualmente úteis no seguimento, permitindo fazer a monitorização e avaliação da resposta ao tratamento.[5] Nas PFR realizadas a doente apresentava uma curva débito-volume de conformação sugestiva de perturbação ventilatória obstrutiva, com resposta parcial ao broncodilatador.

- **Lavado bronco alveolar**

A broncoscopia é realizada em praticamente todos os doentes e obtido um lavado bronco alveolar (LBA), (idealmente das aéreas com evidência imagiológica sugestiva de consolidação) para contagem celular, análise microbiológica e citológica. A maioria dos doentes apresenta uma percentagem de eosinófilos elevada (superior a 25%) na análise citológica do LBA.[10]

No caso clínico apresentado, o exame citoquímico do LBA realizado ao terceiro dia de internamento, revelou um líquido turvo, com 35% de eosinófilos de acordo com a hipótese de PECEI. O exame cultural do LBA foi negativo, assim como a coloração de Ziehl-Neelsen e a pesquisa de micobactérias.

- **Histologia**

No passado o diagnóstico de PECEI pressupunha uma confirmação histológica. Atendendo ao caráter evasivo de uma biopsia pulmonar, esta confirmação é habitualmente dispensada. No entanto, quando realizada, a avaliação histológica evidencia uma acumulação de eosinófilos e linfócitos, a nível dos alvéolos e do interstício pulmonar. Fibrose intersticial e um padrão de pneumonia em organização podem também estar presentes. Mais raramente observam-se abscessos eosinofílicos e granulomas não caseosos.[8], [11]

Diagnóstico

Tanto clinicamente como a nível imagiológico e laboratorial, a PECEI sobrepõe-se a outras doenças pulmonares eosinofílicas. Assim, na ausência de critérios definidos, o diagnóstico de PECEI requer um elevado grau de suspeição, com valorização conjunta da clínica e dos resultados

dos exames complementares de diagnóstico. O diagnóstico pode ser assumido perante a combinação de:[4], [6]

1. Sinais e sintomas respiratórios sugestivos, com mais de duas semanas de evolução;
2. Eosinofilia no LBA (>20%) e/ou sangue periférico (>1000 u/L)
3. Infiltrado pulmonares difusos, com evidencia de broncograma aéreo, de predomínio periférico.
4. Exclusão de outras causas de eosinofilia pulmonar.

A doente do caso clínico preenche os critérios clínicos (1), laboratoriais (2) e imagiológicos (3) acima propostos, restando fazer a exclusão dos possíveis diagnósticos diferenciais.

Abordagem terapêutica

A história natural da doença, quando não tratada, não se encontra totalmente esclarecida e a remissão espontânea da doença raramente ocorre (menos de 10%).[8] Adicionalmente, na ausência de tratamento, a probabilidade de evolução para fibrose pulmonar irreversível é elevada e superior à dos doentes que receberam tratamento.[6] Os corticosteroides orais (CSO) constituem a base do tratamento, com excelente resposta clínica, funcional e imagiológica. No entanto, apesar dos efeitos benéficos dos corticoides na resolução da doença, têm que se ter em conta os seus efeitos adversos nomeadamente músculo esqueléticos, metabólicos e endocrinológicos, dermatológicos, oftalmológicos e gastrointestinais, neuropsiquiátricos, insuficiência adrenal, maior suscetibilidade a infeções e em idade pediátrica, o compromisso do normal desenvolvimento estatuto ponderal.[12]

Numa fase inicial, o mais comum é iniciar com um esquema de altas doses de prednisolona (0.5-1mg/Kg/dia), com redução progressiva ao longo da duração do tratamento que se pode estender durante seis a doze meses. [8]

Os doentes que desenvolvam formas graves, rapidamente progressivas da doença (especialmente se esta se associar a insuficiência respiratória), requerem uma abordagem inicial com corticoterapia por via endovenosa, com posterior transição para a via oral.[8]

Uma das características da PECEI é a sua excelente e rápida resposta à corticoterapia. Em 80% dos casos a regressão dos sintomas e da eosinofilia periférica é conseguida ao fim de 48h de tratamento. A melhoria radiológica é atingida após uma a duas semanas de corticoterapia, com resolução completa aos dois meses de tratamento.[2]

Perante uma resposta inadequada ao tratamento com prednisolona, o diagnóstico deve ser revisto e diagnósticos diferenciais devem ser novamente considerados.[8]

Uma resposta adequada à corticoterapia é definida pela:[13]

- Resolução dos sintomas, especialmente da dispneia, tosse e febre.
- Normalização da eosinofilia periférica.
- Resolução dos achados radiológicos.
- Melhoria das PFR.

O seguimento e avaliação da resposta ao tratamento centra-se sobretudo na evolução clínica dos sintomas e na evolução radiográfica das lesões. As PFR não estão recomendadas por rotina, reservando-se a sua repetição para os doentes com doença recorrente ou refratária ao tratamento, de forma a estudar possíveis diagnósticos diferenciais.

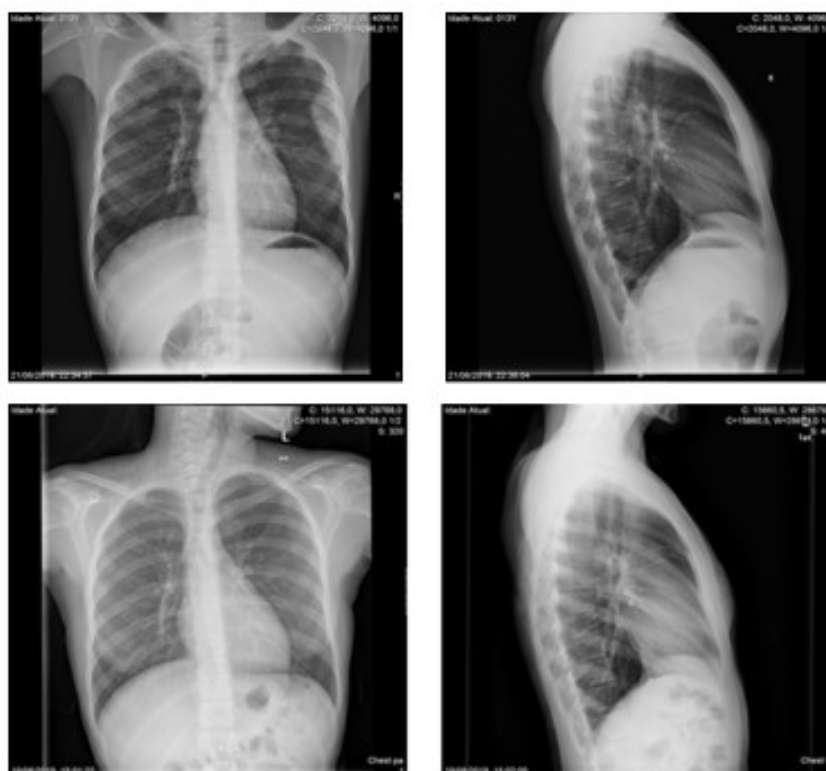
Apesar da boa resposta clínica e imagiológica, as recidivas são frequentes, com mais de 50% dos doentes a apresentarem recaídas após a descontinuação do tratamento, ou menos frequentemente, durante a redução da corticoterapia. As recidivas podem ocorrer até meses a anos depois do episódio inaugural. Grande parte do doentes acaba por necessitar de um tratamento prolongado que se pode manter além dos seis a doze meses.[2]

Após uma recidiva, a resposta à corticoterapia mantém-se favorável, sobreponível à resposta inicial.[8]

Outras armas terapêuticas:

- **Corticosteroides inalados (CSI):** Embora a sua eficácia não esteja claramente comprovada, tem sido preconizado a utilização de baixas doses de CSI em associação com os CSO ou a sua introdução antes da descontinuação do tratamento sistémico, parecendo ter um efeito positivo na prevenção das recidivas e permitindo a utilização de doses mais baixas de CSO. Os CSI podem ser instituídos como terapia adjuvante da corticoterapia oral no entanto, a sua utilização em monoterapia não é recomendada, por ser insuficiente para o controlo da doença. [6]
- **Os agentes biológicos** como o anticorpo anti-IgE (Omalizumab), anticorpo anti-IL-5 (Mepolizumab) e o anticorpo anti recetor de IL-5 (Benralizumab), podem constituir alternativas terapêuticas à corticoterapia clássica em doentes com doença refratária, por dependência prolongada dos corticosteroides ou que apresentem múltiplas recidivas da doença. A terapêutica biológica constitui ainda, uma alternativa para todos os doentes que apresentem efeitos adversos graves dos CSO.[6], [14], [8]. No caso de a estratégia terapêutica recair sobre a utilização destes agentes devem ser excluídas previamente infeções latentes por *Mycobacterium tuberculosis*, VIH, VHB e VHC.[15]

A abordagem terapêutica implementada no caso da Renata consistiu na prescrição de prednisolona (1mg/kg/dia) após exclusão das outras etiologias de eosinofilia pulmonar, com excelente resposta e total recuperação clínica, funcional e imagiológica. A reavaliação imagiológica realizada um mês após o início da corticoterapia sistêmica demonstrou a resolução praticamente completa das alterações presentes ao diagnóstico. Iniciou redução progressiva da dose após um mês de terapêutica com duração total da corticoterapia de nove meses, sem recidiva.



Figs. 11, 12, 13, 14: Telerradiografias torácicas realizadas na primeira observação no CHO-CR ao sexto dia de doença (em cima, Figs 11 e 12) e um mês após o início do tratamento (em baixo, Figs 13 e 14).

Prognóstico

O prognóstico para a maioria dos doentes é excelente, devido há boa e rápida resposta à corticoterapia sistêmica. Cerca de 50% dos doentes evolui para a resolução total, sem recidiva ou necessidade de prolongar o tratamento.[6] No entanto, nos outros 50% observa-se a recorrência da doença, durante a redução da corticoterapia ou mesmo após o término da mesma. As recidivas não parecem estar associadas a falência terapêutica, não sendo

sinónimo de pior prognóstico ou maior morbidade. A abordagem destes casos com o mesmo esquema de CE sistémicos, gera respostas sobreponíveis à resposta inicial.[8]

A maioria dos doentes com PECEI apresenta alterações da sua função respiratória durante o curso da doença. Apesar de a recuperação total, após o tratamento, ser expectável, 50% acaba por desenvolver alterações permanentes.[16]

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da PECEI inclui uma série de outras doenças pulmonares eosinofílicas com clínica semelhante entre si, como: Pneumonia eosinofílica aguda idiopática, Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte, Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), Pneumonia eosinofílica induzida por fármacos, Pneumonia em organização criptogénica. Serão abordadas em seguida a PEAI e a GEPA, uma vez que as outras hipóteses diagnósticas foram excluídas com base nos vários exames efetuados pela doente.

Pneumonia Eosinofílica Aguda Idiopática

A par da PECEI, também a PEAI se caracteriza por um infiltrado eosinofílico do parênquima pulmonar, no entanto clinicamente as duas doenças apresentam-se como entidades muito diferentes.[17]

Epidemiologia

A PEAI representa um distúrbio pulmonar eosinofílico raro, que se pode apresentar como uma condição ameaçadora de vida. Acomete doentes de todas as idades, incluindo em idade pediátrica, situando o seu pico de incidência entre os 20-40 anos, com uma preferência pelo sexo masculino, numa proporção de 2:1.[2], [17]

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia permanece pouco esclarecida, não parecendo existir até à data associação com asma brônquica, dermatite ou rinite (presentes em menos de 10% dos doentes).[8] No entanto, vários estudos sugerem que a doença possa ocorrer na sequência de uma reação de hipersensibilidade após a exposição a alguns antigénios inalados, com destaque para o fumo do tabaco, em doentes previamente saudáveis. Ao contrário da PECEI, parece ser mais frequente na população fumadora.[18] Além do fumo do tabaco, destacam-se como prováveis antigénios: agentes ocupacionais, ambientais e domésticos (ex.: exploração de

grutas, limpeza de chaminés, extinção de incêndios, etc.), funcionando a agressão epitelial causada por estes agentes, como desencadeante para o desenvolvimento da doença.[8]

Em relação ao fumo de tabaco foi possível estabelecer, em alguns doentes, uma relação temporal entre o desenvolvimento de PEAI e o início do tabagismo (de novo ou após um período prolongado de cessação tabágica).[13], [15] O mecanismo encontra-se ainda por esclarecer, no entanto o tabaco tem uma ação pró inflamatória conhecida, induzindo a libertação de citocinas inflamatórias, como a IL-5, IL-6 e IL-7 e de alfa-TNF, capazes de iniciar o recrutamento de eosinófilos para o parênquima pulmonar. A associação com o tabagismo passivo, após exposição aguda, encontra-se igualmente reportada.[22]

No caso da Renata, não foram encontrados contextos epidemiológicos sugestivos que pudessem ter funcionado como fator predisponente. Dentro do agregado familiar, ambos os progenitores são não fumadores, pelo que a exposição passiva ao fumo do tabaco também não se verifica.

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica é inespecífica, com início agudo (inferior a quatro semanas e na maioria dos casos inferior a sete dias) de um quadro de febre, tosse não produtiva e dispneia. Esta tríade de sintomas é frequente e está presente em quase todos os doentes, podendo ser acompanhada por um mal-estar geral, mialgias generalizadas, toracalgia pleurítica e suores noturnos.[6], [23]

Ao exame objetivo os doentes podem apresentar taquipneia, ferveores crepitantes bi basais ou difusos à auscultação pulmonar, e por vezes sibilos à expiração forçada, sugerindo obstrução das vias aéreas.[2], [17], [18]

A insuficiência respiratória hipoxémica à altura do diagnóstico é frequente, com grande parte dos doentes a evoluir para ARDS ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg), com necessidade de ventilação mecânica em cerca de dois terços dos casos.[19], [23], [25]

Como previamente descrito, o quadro clínico da Renata baseou-se em quatro sintomas: febre, sudorese noturna, tosse produtiva e obstrução nasal. Destes quatro, apenas a febre se enquadra na tríade sintomática apresentada para a PEAI, excluindo-se a tosse por ser descrita como produtiva e não seca como seria de esperar na PEAI. A sintomatologia teve uma evolução moderadamente indolente (cerca de um mês), o que não é concordante com a instalação aguda das manifestações de uma PEAI.

Ao contrário da PECEI, a insuficiência respiratória parcial com necessidade de oxigênio suplementar, é frequente nos doentes com PEAI. A doente do caso clínico apresentou-se sempre com boas saturações e sem sinais de dificuldade respiratória, tendo permanecido sem necessidade de aporte suplementar de oxigênio, durante toda a evolução da doença.

Exames Complementares de Diagnóstico

- **Avaliação analítica**

Os exames laboratoriais são inespecíficos. Na fase inicial da doença, é frequente a presença de leucocitose com neutrofilia. A eosinofilia do sangue periférico é pouco frequente, apenas um terço dos doentes se apresenta com valores superiores a 500/uL ao diagnóstico, podendo depois assistir-se à elevação progressiva ao longo do curso da doença. Existe uma elevação da PCR e da VS, assim como dos níveis séricos de IgE.[2], [5]

Analiticamente, a Renata apresentou marcada eosinofilia desde a primeira avaliação laboratorial, com valores sempre superiores a 900/uL o que torna menos provável o diagnóstico de PEAI.

- **Exames de Imagem**

Na telerradiografia torácica destacam-se infiltrados intersticiais bilaterais difusos, em padrão de vidro despolido, com espessamento dos septos interlobulares. A distribuição das opacidades é habitualmente difusa, com preferência dos lobos superiores em um terço dos casos.[5]

A TC permite uma melhor caracterização das lesões, facilitando a identificação das opacidades nodulares de limites imprecisos em padrão de vidro despolido, consolidações e espessamento septal interlobular.[26] A existência de derrames pleurais, pequenos e habitualmente bilaterais é frequente. Da análise do líquido pleural destaca-se uma marcada eosinofilia, com elevação do pH.[27]

As opacidades bilaterais, de predomínio nos lobos superiores descritas nos exames imagiológicos da doente não parecem ser consistentes com achados infiltrados descritos para a PEAI. Além disso, em nenhum dos exames de imagem da nossa doente, se objetivou a presença de derrame pleural, o que pode funcionar como elemento diferenciador, face aos achados imagiológicos da PECEI.

- **Provas de Função respiratória**

O estudo da função respiratória, realizado numa fase pós aguda, revela um padrão restritivo (com redução da CVF e FEV1 normal), com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO50).[27]

No caso da nossa doente, as PFR revelaram um padrão obstrutivo.

- **Lavado bronco alveolar**

O LBA realizado na maioria dos casos permite quantificar a eosinofilia e excluir a presença de uma hemorragia, processo infeccioso ou neoplásico. Na PEAI o LBA tipicamente demonstra um predomínio de eosinófilos (> 25%).

No caso clínico apresentado, o LBA apresentou um predomínio de eosinófilos de 35%.

A análise histológica do parênquima pulmonar, obtida em alguns casos particulares, revela uma infiltração eosinofílica do interstício e espaços alveolares, a condicionar uma lesão alveolar difusa, não se identificando granulomas ou focos hemorrágicos. No entanto, a biópsia pulmonar raramente é necessária, ficando reservada para doentes imunocomprometidos, nos quais é particularmente importante excluir uma pneumonia aguda de etiologia infecciosa.[28]

Diagnóstico

A PEAI constitui um diagnóstico de exclusão, devendo ser inicialmente investigadas e excluídas etiologias infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas. Os critérios de diagnóstico, baseados em achados clínicos, imagiológicos e laboratoriais são apresentados no Quadro 1. [27]

Critérios de diagnóstico da pneumonia eosinofílica aguda idiopática
1. Início abrupto de febre e manifestações respiratórias com uma evolução \leq 1 mês, e sobretudo \leq 7 dias.
2. Infiltrados bilaterais difusos na telerradiografia do tórax.
3. Insuficiência respiratória hipoxémica - $PaO_2 \leq 60$ mmHg ou $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ou Sat.O ₂ <90% (ar ambiente).
4. Eosinofilia pulmonar demonstrável no LBA (> 25% da contagem diferencial de células) ou em biópsia pulmonar.
5. Exclusão de etiologias secundárias (infecção, fármacos). Eventual evidência de hábitos tabágicos de início recente ou exposição aguda a poeiras inaladas

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico da pneumonia eosinofílica aguda idiopática. Retirado de [2]

Destes critérios, a doente apresentava um LBA com presença de eosinófilos >25%, ausência de outras etiologias que pudessem explicar o quadro e ficava no limite do critério temporal considerado. Ou seja, cumpria três dos cinco critérios apresentados.

Abordagem terapêutica

A abordagem inicial da doença compreende o aporte suplementar de oxigênio (por vezes com necessidade de ventilação mecânica), antibioticoterapia empírica (após colheita de exames culturais) e corticoterapia sistêmica.

A maioria dos doentes demonstra uma rápida e excelente resposta à terapêutica com corticosteroides, com declínio da sintomatologia respiratória em apenas 24-48 horas.[29] As doses e duração da corticoterapia, não estão bem estabelecidas, não existindo nenhum esquema padrão de tratamento. A abordagem inicial fica dependente da gravidade do quadro ao diagnóstico:

- Na presença de insuficiência respiratória com hipoxemia grave, com necessidade de suporte ventilatório, o tratamento inicia-se com bólus de metilprednisolona por via endovenosa (60-125mg 6/6h), até resolução da insuficiência respiratória e posterior transição para via oral.[30] Nestes doentes, a rápida recuperação permite o desmame ventilatório num curto período de tempo.[2]
- Nos casos menos graves, sem insuficiência respiratória e Sat O₂>92% (em ar ambiente) o tratamento inicial com prednisolona oral (40-60mg/dia) é suficiente.

Em ambas as situações, a corticoterapia oral em dose fixa (40-60mg/dia) deve ser mantida durante duas a quatro semanas após a resolução do quadro clínico-radiológico, seguida de um desmame progressivo, até à suspensão terapêutica.[23]

O início precoce da corticoterapia possibilita o prognóstico excelente da doença pelo que, a ausência de resposta aos CSO deve pôr em causa o diagnóstico e conduzir a uma nova investigação de outras etiologias.[31], [25] Como anteriormente referido, a melhoria clínica e imagiológica, após início da corticoterapia sistêmica, é rápida e progressiva, com evolução para a recuperação total. Também as PFR retornam ao padrão base do doente.[19]

Caracteristicamente, e contrastando com a PECEI, as recidivas após a descontinuação da corticoterapia são incomuns.[25]

Tal como na PECEI também na PEAI a resolução espontânea, embora improvável e imprevisível, é possível de ocorrer.[27]

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

Descrita pela primeira vez em 1951 por J. Churg e L. Straus, a anteriormente denominada de Síndrome de Churg-Strauss ou angeíte granulomatosa alérgica, é uma vasculite sistémica necrotizante que afeta os vasos de médio e pequeno calibre. [32] Denominada como SCS durante muitos anos, é atualmente conhecida como Granulomatose Eosinofílica com poliangeíte (GEPA), após uma revisão da sua nomenclatura em 2012.[33]

Trata-se de uma doença multissistémica rara, que se caracteriza pela combinação clássica de asma grave, rinosinusite crónica ou alérgica, com ou sem polipose nasal e uma eosinofilia periférica marcada com infiltração de vários tecidos e formação de granulomas eosinofílicos, assumindo características intermédias entre uma vasculite sistémica e uma doença pulmonar eosinofílica.[33] Enquanto vasculite inclui-se no espetro das que se associam à presença de anticorpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA +).[34]

Epidemiologia

Como anteriormente referido, a GEPA é uma doença rara, com uma incidência anual aproximada de 2,4 a 6,8/1 milhão na população geral, mais frequentemente diagnosticada entre os 40-60 anos, com igual distribuição entre géneros.[32] A GEPA é muito pouco comum na população pediátrica. Em 2018 apenas 38 artigos descrevendo casos pediátricos se encontravam na base de dados do Pubmed.[35]

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da GEPA não se encontra ainda totalmente esclarecida. As hipóteses propostas sugerem um processo de autoimunidade, associado à interação de fatores genéticos e ambientais, os quais atuam como desencadeantes da doença, nomeadamente alérgénios inalados e imunizações a alguns fármacos.[32], [36] Frequentemente estes doentes apresentam uma história prévia de asma ou rinite alérgica.[37]

Relativamente aos fármacos que possam estar relacionados com o desenvolvimento da doença, destacam-se alguns agentes utilizados no controlo da doença asmática. Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, incluindo o zafirlucaste e o montelucaste e mais recentemente o omalizumab (anticorpo monoclonal anti IgE) foram considerados como possíveis desencadeantes.[32] Com a introdução destes fármacos para o controlo da doença e a redução da dose de corticosteroides, uma GEPA sub diagnosticada pode vir a manifestar-se.[34], [33]

Tal como a etiologia, também a fisiopatologia da GEPA permanece pouco esclarecida. Uma característica particular da doença é a marcada eosinofilia sanguínea e tecidual, resultante de uma proliferação eosinofílica desadequada e apoptose comprometida. Nos doentes com EPGA os eosinófilos circulantes apresentam expressão diminuída de genes pro apoptóticos (CASP2 [caspase-2], CARD4 [*caspase recruitment domain family member-4*], BLC2L13 [*mitochondrially localized protein with conserved B cell lymphoma-2 homology motifs*]). [32]. Os eosinófilos parecem ser cruciais na patogénese da doença, com os produtos do seu metabolismo a condicionar um efeito lesivo das células endoteliais onde se depositam.[34] Na sequência de uma agressão, as células do epitélio respiratório iniciam a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-25 que, entre outros efeitos, está envolvida no recrutamento de citocinas envolvidas na diferenciação dos linfócitos Th2 (IL-5, IL-4 e IL-13), que se diferenciam em eosinófilos, num processo mediado pela intervenção da IL-5. [38] A eosinofilia parece ser mantida pela massificação da libertação da IL-5, produzida principalmente pelos linfócitos Th2 ativados. Os doentes com GEPA apresentam elevados níveis séricos de IL-5 e a sua expressão está fortemente associada à atividade da doença. Apesar de pouco esclarecidas, respostas Th1 e Th17 parecem também estar envolvidas. Também o envolvimento de células B começa a ser investigado.[25], [29] Como já previamente referido a GEPA é uma vasculite ANCA+. Estes anticorpos, especificamente a anti mieloperoxidase (MPO), parecem ter um papel na patogénese das lesões vasculíticas, possivelmente através da ativação de neutrófilos, levando à libertação de espécies reativas de oxigénio e enzimas proteolíticas.[26], [33]

Manifestações Clínicas

A GEPA apresenta uma evolução subaguda com sintomas que se estabelecem num período de meses a anos. A natureza sistémica da GEPA implica que qualquer órgão possa estar comprometido, sendo os sistemas respiratório, nervoso periférico e a pele os mais comumente envolvidos.[2], [34] Clinicamente distinguem-se três fases sequenciais no decurso da doença – fase prodrómica, fase eosinofílica e fase vasculítica. As manifestações extrapulmonares da GEPA incluem o envolvimento de vários órgãos vitais, nomeadamente o coração, o sistema nervoso central e periférico e o rim.

A primeira fase (prodrómica), pode evoluir ao longo de vários meses a anos com a instalação de manifestações sistémicas inespecíficas como mialgias, artralgias, mal-estar geral e perda ponderal. A maioria dos doentes apresenta sintomas respiratórios, com destaque para a asma

de difícil controlo, e envolvimento do sistema respiratório superior e seios peri-nasais (SPN) com: rinosinusite crónica, polipose nasal e rinite alérgica.[33], [40] A asma grave é a manifestação principal desta fase, presente na quase totalidade dos doentes.[33]

A segunda fase (eosinofílica) caracteriza-se por uma hiper eosinofilia do sangue periférico e infiltração eosinofílica multiorgânica, sobretudo pulmão, trato gastrointestinal e coração.[33]

A terceira e última fase (vasculítica) é caracterizada por uma vasculite sistémica acentuada, envolvendo os vasos de pequeno e médio calibre, frequentemente associada a granulomatose vascular e extra vascular. Pode apresentar-se com sintomas constitucionais inespecíficos, nomeadamente febre, mal-estar geral, astenia, perda ponderal, artralgias e/ou mialgias, que normalmente precedem as manifestações sistémicas.[41]

A maioria das manifestações respiratórias desenvolve-se nas fases prodrómica e eosinofílica da doença. [2] A asma é a manifestação clínica cardinal da GEPA, que precede a vasculite sistémica em três a nove anos. A asma da GEPA é habitualmente grave, de difícil controlo, tornando-se o doente rapidamente corticodependente. Sendo a GEPA rara em idade pediátrica, o mais frequente é que o diagnóstico de asma ocorra em idade adulta, podendo, no entanto, iniciar-se durante a infância. A necessidade de corticoterapia sistémica para otimizar o controlo da asma pode assim acabar por suprimir total ou parcialmente o restante quadro clínico da GEPA.

Além da asma, também a rinite alérgica, sinusite crónica e polipose nasal constituem achados clínicos frequentes e graves, podendo ser entendidos como efeito da doença ou fatores predisponentes previamente presentes.[34], [40]

O envolvimento do coração ocorre sobretudo durante a fase eosinofílica da doença, resultante da isquémica induzida pela vasculite das artérias coronárias e/ou da infiltração eosinofílica do miocárdio, condicionando o desenvolvimento de um vasto espectro de patologias cardíacas, como: pericardite, miocardite, cardiomiopatias, doença valvular, arritmias e insuficiência cardíaca. [34], [42]. O envolvimento cardíaco é bastante frequente, associando-se a pior prognóstico e maior mortalidade dos doentes. O controlo da doença parece ser protetor para o desenvolvimento de manifestações cardíacas, sendo mais frequentes nos doentes com elevados níveis de eosinofilia ao diagnóstico ou em fases ativas da doença. Contudo, os doentes com GEPA e ANCA positivos parecem apresentar menor envolvimento cardíaco.[42]

Durante a fase eosinofílica, o envolvimento gastrointestinal é também bastante frequente, cursando com um infiltrado eosinofílico da mucosa, sobretudo a nível intestinal. Os sintomas são inespecíficos com dor abdominal aguda, diarreia, náuseas e vômitos. Em casos mais graves alguns doentes podem apresentar-se com quadros graves de abdómen agudo, hemorragia digestiva, obstrução, colite isquémica ou isquémica mesentérica. [32], [34]

A nível neurológico a neuropatia periférica é a consequência mais frequente da GEPA, sob forma de mononeuropatia, polineuropatia simétrica/assimétrica ou, mais frequentemente, mononeuropatia múltipla. Este quadro desenvolve-se em fases avançadas da doença, dominando a fase vasculítica.[33]. Os nervos distais dos membros são os mais comprometidos (nervo peroneal, tibial, mediano e cubital) mas também os pares cranianos podem estar envolvidos. A clínica dominante compreende a dor neuropática, parestesias e hipostesia, da respetiva área de inervação.[43], [44] O Sistema nervoso central raramente é envolvido.[32]

O envolvimento da cutâneo é também frequente durante a fase vasculítica, manifestando-se como vasculite leucocitoclástica com púrpura palpável, *livedo reticularis*, necrose e gangrena, isquemia digital, urticária e nódulos subcutâneos de distribuição simétrica, com predomínio nos membros superiores, cotovelos e dedos. A análise histológica destas lesões demonstra a presença de granulomas que, não sendo patognomónicos, são uma característica das lesões da GEPA.[32]

A doença renal clinicamente significativa é menos frequente e menos grave que em outras formas de vasculite, ocorrendo em cerca de um quarto dos doentes durante a fase vasculítica.[33] O quadro clínico dominante é o de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva, sendo o padrão histológico tipo III (*pauci immune necrotizante*) focal e segmentar o mais frequentemente observado.[45], [46]

O envolvimento oftalmológico embora pouco frequente, pode cursar com uveíte, epiesclerite ou isquemia da retina.[32]

O espectro de manifestações clínicas é vasto e varia amplamente de doente para doente, distinguindo-se dois fenótipos, com base na presença ou ausência de ANCA: os doentes ANCA-positivos parecem apresentar um padrão mais vasculítico da doença, com maior envolvimento neurológico, cutâneo e renal; os doentes ANCA-negativos tendem a apresentar maior envolvimento cardíaco e pulmonar.[34], [41]

Na população pediátrica a GEPA apresenta um comportamento mais agressivo face ao que se verifica nos adultos. O envolvimento sistémico é mais precoce e as manifestações muito frequentes.[35], [47]

No caso clínico apresentado, a instalação do quadro sintomático teve início apenas um mês antes da data do internamento o que não é congruente com a evolução indolente da GEPA ao longo de meses ou anos. Nos antecedentes pessoais há uma história apenas de rinite. Como descrito, o quadro clínico da GEPA é frequentemente multissistémico, não se limitando ao envolvimento pulmonar. No caso da Renata, a par da febre e da uveíte anterior diagnosticada pela observação oftalmológica no dia da alta, não foram referidas, nem objetivadas ao exame físico, outras manifestações extra respiratórias. A avaliação eletro e ecocardiográfica realizadas à data de alta, não demonstraram alterações. A doente nunca apresentou lesões cutâneas, ou clínica sugestiva de envolvimento renal, gastrointestinal ou neurológico.

Exames complementares de diagnóstico

- **Avaliação analítica**

Os exames laboratoriais são inespecíficos. O elevado número de eosinófilos (>1500 u/microL ou >10% da contagem total de leucócitos), constitui o achado mais característico, apresentando habitualmente um paralelismo com a atividade da doença. A elevação dos parâmetros inflamatórios (VS e PCR), e dos títulos de IgE é frequente. Alguns doentes podem também apresentar alterações da função renal. Aproximadamente um terço dos doentes apresenta ANCA positivos, mostrando um padrão perinuclear em 90% dos casos (p-ANCA) e 70% dos ANCA detetados são MPO específicos.[32], [36] Os ANA não estão habitualmente presentes, mas em alguns doentes o fator reumatoide pode ser detetado.[32] No caso clínico apresentado, a eosinofilia esteve presente desde a avaliação analítica inicial, assim como a elevação dos parâmetros inflamatórios. O estudo da imunidade realizado durante o internamento da UIP, foi positivo para ANCA (PR3), com MPO e FR negativos. No entanto, sabemos que estes anticorpos não são específicos da GEPA, podendo inclusive estar positivos em alguns casos de PECL.

- **Exames de Imagem**

Imagiologicamente as alterações são variáveis, podendo envolver o parênquima pulmonar, a pleura ou o pericárdio. O derrame pericárdico ou pleural, assim como as adenopatias hilares ou mediastínicas são pouco frequentes.[5] Na telerradiografia torácica podem

observar-se infiltrados pulmonares bilaterais periféricos, mal definidos, sem distribuição lobar ou segmentar preferencial, de caráter migratório. [2], [33] Na TC de alta resolução as lesões pulmonares apresentam-se como áreas de consolidação e/ou vidro despolido dispersas, multifocais, bilaterais, nódulos centrilobulares, espessamento da parede brônquica, aumento do calibre dos vasos e espessamento dos septos interlobulares. [5]

As alterações do SPN mais frequentemente observados na TC consistem no espessamento dos seios e da mucosa nasal, sem erosões ósseas.[34]

Nos exames imagiológicos realizados à doente, foram encontradas consolidações bilaterais heterógenas de predomínio nos apical, não se verificando características migratórias. A TC-SPN apresentou discreta hipertrofia dos cornetos, associada ao espessamento dos seios maxilares e processo inflamatório dos seios etmoidais. Alterações compatíveis com as descritas para a GEPA.

- **Provas de função respiratória**

A espirometria tipicamente apresenta um padrão obstrutivo, sobreponível ao da asma.[49]

- **Lavado Broncoalveolar**

Na GEPA o LBA cursa com uma elevada percentagem de eosinófilos (geralmente superior a 33%).[32]

No caso clínico apresentado, as PFR revelaram uma perturbação ventilatória obstrutiva e o LBA apresentou 35% de eosinófilos no exame citoquímico.

- **Histologia**

A presença da tríade sintomática de asma, rinite e sinusite, aliada à eosinofilia periférica e a sintomas sugestivos de vasculite, suportam o diagnóstico mas, se possível, deve ser realizada a confirmação anatomopatológica.[36], [45] A amostra para o diagnóstico histológico da GEPA pode ser obtido por biopsia dos tecidos clinicamente afetados, nomeadamente: pele, nervo ou músculo, embora a biópsia pulmonar cirúrgica constitua o método *gold standard* para a caracterização histológica desta entidade.[2] A nível da pele, podem ser encontrados vários padrões de lesão, incluindo granulomas extravasculares, vasculite leucocitoclástica e poliartrite nodosa cutânea.[32] As biopsias dos nervos periféricos mostram frequentemente vasculite necrotizante epineural. A nível vascular, os dois achados mais sugestivos e frequentes são a vasculite necrotizante de células gigantes,

preferencialmente de vasos de pequeno e médio calibre e granulomas extravasculares necrotizantes, com infiltrados eosinofílicos.[32]

A doente não chegou a ser submetida a biópsia para estudo histológico.

Dado o mau prognóstico associado ao envolvimento cardíaco, o diagnóstico precoce é fundamental. Os doentes são avaliados por eletrocardiograma e ecocardiograma, ficando a ressonância magnética reservada para casos selecionados[48].

Diagnóstico

O diagnóstico de GEPA baseia-se numa clínica sugestiva, apoiada por exames de imagem, achados laboratoriais e histológicos compatíveis.

Crítérios de diagnóstico

Não existe atualmente consenso quanto aos critérios de diagnóstico da GEPA. As classificações mais usadas baseiam-se nos critérios de Lanham et al. e no *American College of Rheumatology* (ACR). Lanham et al. propuseram três critérios: diagnóstico de asma, documentação de eosinofilia periférica $> 1,5 \times 10^9/l$ e vasculite sistémica com envolvimento de pelo menos dois órgãos extrapulmonares.[32] O ACR estabeleceu 6 critérios aplicáveis a doentes com vasculite histologicamente comprovada (ver Anexo, Tabela II): [49]

1. asma;
2. eosinofilia periférica $>10\%$;
3. mono ou polineuropatia periférica
4. evidência radiológica de opacidades pulmonares transitórias ou migratórias;
5. patologia dos seios peri nasais;
6. demonstração histológica de invasão eosinofílica extrapulmonar.

De acordo com a ACR, a presença de pelo menos quatro destes critérios, comporta uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7% para GEPA.[49]

Dos critérios propostos pelo ACR, a Renata preenche apenas o referente à eosinofilia.

Tratamento

O tratamento da GEPA deve ser individualizado de acordo com a atividade da doença, os órgãos envolvidos, a idade e as comorbilidades do doente. Os corticosteroides, imunossuppressores e terapêutica biológica dirigida, constituem as opções atualmente disponíveis. A abordagem terapêutica da doença compreende duas fases: a fase da indução da remissão e posteriormente a fase de manutenção, que se pode estender por 18 a 24 meses, diminuindo o risco de recorrência.[32]

O objetivo da fase de indução é alcançar a remissão clínica o mais rápido possível, com remissão das manifestações vasculíticas. A monoterapia com corticosteroides constitui o tratamento de eleição desta fase, na ausência de fatores de gravidade, iniciando-se com doses elevadas de prednisolona (1mg/Kg/dia, máximo 60mg/dia) durante duas a três semanas, com redução gradual progressiva até à dose mínima eficaz. Nos casos mais graves, recomenda-se iniciar o tratamento de indução com bólus de metilprednisolona (7,5-15mg/Kg/dia, durante 2-3 dias). A resposta aos corticoides é geralmente boa, com rápida melhoria clínica e laboratorial (redução da eosinofilia).[32]

A decisão sobre a monoterapia com corticosteroides ou a utilização conjunta com imunossuppressores depende da gravidade do quadro e dos fatores de mau prognóstico apresentados ao diagnóstico: envolvimento cardíaco, neurológico, gastrointestinal, proteinúria > 1g/dia ou insuficiência renal com creatinina sérica > 1,58 mg/dl.[33]

Na fase de indução a ciclofosfamida é o mais frequentemente utilizado, substituída pela azatioprina (AZT) ou metotrexato (MTX), na fase de manutenção. A AZT e o MTX são mantidos em conjunto com os corticosteroides e gradualmente descontinuados ao longo de 18-24 meses. [34]

Na ausência de critérios de gravidade à altura do diagnóstico, cerca de metade dos doentes atinge a remissão completa com a corticoterapia e sem recidivas. [2]

A monitorização da resposta ao tratamento e da existência de recidiva é conseguida pela evolução da contagem de eosinófilos e dos níveis da VS e IgE.[2]

Também na população pediátrica os corticosteroides desempenham um papel de destaque no tratamento da GEPA, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação com imunossuppressores durante a fase de remissão, e posteriormente isolados na fase de manutenção. No entanto, face aos efeitos adversos desta classe farmacológica, e à taxa de recorrência superior à dos adultos, novos alvos terapêuticos tem vindo a ser utilizados. O omalizumab e o rituximab tem apresentado bons resultados na abordagem de GEPA refratária. Também o mepolizumab (anti IL-5) se revelou um fármaco promissor no tratamento da GEPA refratária.[35]

Prognóstico

Na ausência de tratamento, a GEPA pode ser rapidamente fatal. Os corticosteroides e os imunossuppressores vieram revolucionar o tratamento, permitindo o aumento significativo

da taxa de sobrevivência aos cinco anos. No entanto, o prognóstico varia de doente para doente, atendendo ao envolvimento renal, gastrointestinal, neurológico e sobretudo cardíaco, e à resposta individual ao tratamento. Cerca de 25% dos doentes apresenta recidivas nos primeiros cinco anos, com predomínio da asma e da sinusite.[32], [36]

CONCLUSÃO

As doenças eosinofílicas do pulmão constituem um grupo heterogêneo de doenças do parênquima pulmonar, que se caracterizam pela massiva acumulação de eosinófilos no espaço alveolar e interstício pulmonar. A sua prevalência é baixa em qualquer faixa etária, e muito rara em idade pediátrica. Podem ser primárias ou secundárias, com envolvimento pulmonar isolado ou multissistêmico.

Ao longo desta tese foram abordadas três destas patologias, enquadradas no diagnóstico diferencial do caso clínico apresentado.

Das doenças eosinofílicas pulmonares, de envolvimento pulmonar exclusivo, destacam-se a PEAI e a PECL. Ambas partilham algumas semelhanças em termos de fisiopatologia, achados imagiológicos e resposta ao tratamento com corticoides. No entanto, diferem na etiologia, manifestações clínicas e curso da doença, com a PECL a recidivar com maior frequência tornando-se corticorresistente. A PEAI apresenta-se de forma súbita, com insuficiência respiratória aguda a constituir risco de vida para o doente. No entanto, a maioria dos doentes recupera na totalidade e a recidiva é pouco frequente.

Além destas PE, uma terceira hipótese foi colocada como possível diagnóstico para o quadro da doente. A GEPA trata-se de uma vasculite multissistêmica, de pequenos e médios vasos, caracterizada por asma, rinite e eosinofilia marcada. Os órgãos mais afetados são o pulmão e a pele, mas pode envolver qualquer órgão e sistema. A par da PEAI e da PECL, também a GEPA apresenta boa resposta ao tratamento com corticoides.

O diagnóstico diferencial destas três entidades pode constituir um desafio, exigindo um elevado grau de suspeição e sendo essencial fazer uma história clínica completa com história pregressa e documentação precisa dos sinais e sintomas. A integração da clínica com os resultados analíticos e imagiológicos constituem a chave do diagnóstico.

No caso da Renata, o quadro clínico com uma evolução subaguda, associado a imagens radiológicas compatíveis (infiltrados pulmonares difusos, com evidência de broncograma aéreo, de predomínio periférico) e à demonstração de eosinofilia sanguínea e/ou alveolar, com exclusão de outras causas de eosinofilia pulmonar, permitiu colocar o diagnóstico de PECL.

Em relação à GEPA, a Renata não apresentava o quadro típico de asma grave, nem manifestações que sugerissem o envolvimento de outros órgãos e sistemas, com exceção da uveíte anterior objetivada à data de alta. No entanto, a evidência de alterações dos SPN

presentes na TC e a positividade dos ANCA ao diagnóstico, não deve ser ignorada. Sabe-se atualmente que é possível existir uma sobreposição da PEGI com a GEPA, ou mesmo que possa ocorrer uma evolução de primeira para a segunda, uma vez que as manifestações sistêmicas da fase vasculítica da GEPA podem surgir mais tardiamente na história natural da doença. A sobreposição destas duas entidades, torna difícil o estabelecimento de um diagnóstico definitivo, reforçando a importância do acompanhamento multidisciplinar da doente com integração de várias áreas da pediatria.

Reforça-se a importância da corticoterapia, tanto na PEGI como na GEPA, após exclusão de outras causas de eosinofilia periférica, bem como a sua eficácia clínica, analítica, funcional e imagiológica.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr.^a Filipa Prata, excelente professora e profissional, por toda a ajuda, disponibilidade e orientação que me deu ao longo dos últimos meses e que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho final de mestrado.

Queria também agradecer à minha família, particularmente aos meus pais e irmã, que sempre acreditaram em mim. Aos meus amigos e colegas de curso, que me acompanharam ao longo do meu percurso académico, e que tanto me apoiaram em todos os momentos destes últimos seis anos.

Finalmente, gostaria ainda de agradecer a todos os professores, assistentes, tutores de estágio e profissionais da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e do Hospital de Santa Maria que, mesmo sem saber, muito contribuíram para a minha formação e enquanto pessoa que sou a futura médica que serei.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] J. Turner, J. G. Wang, and H. Neighbour, “Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Diagnostic Challenge,” *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 5, no. 6, pp. 1737–1738, 2017.
- [2] E. Magalhães, B. Tavares, and C. Chieira, “Pneumonias eosinofílicas,” *Rev Port Imunoalergologia*, vol. 14, no. 3, pp. 197–217, 2006.
- [3] L. Giovannini-Chami *et al.*, “Eosinophilic pneumonias in children: A review of the epidemiology, diagnosis, and treatment,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 51, no. 2, pp. 203–216, 2016.
- [4] R. Irene, G. Sara, P. Anna, M. Carmela De, and S. Michele Carmine, “Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Pediatric Case,” *Clin. Med. Rev. Case Reports*, vol. 6, no. 4, pp. 4–7, 2019.
- [5] P. Campos, “Pulmão Eosinofílico Pulmão Eosinofílico Idiopático :,” pp. 65–68, 2007.
- [6] M. Crowe, D. Robinson, M. Sagar, L. Chen, and S. Ghamande, “Chronic eosinophilic pneumonia: Clinical perspectives,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 15, pp. 397–403, 2019.
- [7] L. Giovannini-Chami *et al.*, “Idiopathic eosinophilic pneumonia in children: The French experience,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 9, no. 1, 2014.
- [8] Y. Suzuki and T. Suda, “Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management,” *Allergol. Int.*, vol. 68, no. 4, pp. 413–419, 2019.
- [9] M. Alam and N. K. Burki, “Chronic eosinophilic pneumonia: A review,” *South. Med. J.*, vol. 100, no. 1, pp. 49–53, 2007.
- [10] M. Nogami *et al.*, “A case of chronic eosinophilic pneumonia,” *Japanese J. Thorac. Dis.*, vol. 24, no. 2, pp. 178–182, 1986.
- [11] J. J. Yeon *et al.*, “Eosinophilic lung diseases: A clinical, radiologic, and pathologic overview,” *Radiographics*, vol. 27, no. 3, pp. 617–637, 2007.
- [12] B. P. Yasir M, Goyal A, “Corticosteroid Adverse Effects.” StatPearls Publishing;, 2020.
- [13] P. J. Jederlinic, L. Sicilian, and E. A. Gaensler, “Chronic eosinophilic pneumonia: A report of 19 cases and a review of the literature,” *Medicine (United States)*, vol. 67, no. 3, pp. 154–162, 1988.

- [14] E. Sarkis, S. Patel, K. Burns, H. Batarseh, and M. J. Mador, “Anti-interleukin (IL)-5 as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia,” *J. Asthma*, vol. 57, no. 1, pp. 82–86, 2020.
- [15] M. George, “Norma da Direção-Geral de Saúde 067/2011,” *Prescrição Agentes Biológicos nas Doenças Reumáticas*, pp. 1–22, 2012.
- [16] J. Miltgen, “Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia,” *Medecine Tropicale*, vol. 58, no. 4 SUPPL. 1. pp. 455–458, 1998.
- [17] D. B. Badesch, T. E. King, and M. I. Schwarz, “Acute eosinophilic pneumonia: A hypersensitivity phenomenon?,” *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 139, no. 1, pp. 249–252, 1989.
- [18] K. H. Spaulding, P. C. Ng, and M. D. April, “Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: A rare cause of hypoxic respiratory failure,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 37, no. 12, pp. 2264.e1-2264.e3, 2019.
- [19] F. Philit, B. Etienne-Mastroianni, A. Parrot, C. Guérin, D. Robert, and J. F. Cordier, “Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: A study of 22 patients,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, no. 9, pp. 1235–1239, 2002.
- [20] K. Miki *et al.*, “Early-phase neutrophilia in cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia,” *Intern. Med.*, vol. 42, no. 9, pp. 839–845, 2003.
- [21] K. Watanabe *et al.*, “Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking: A case report including cigarette-smoking challenge test,” *Intern. Med.*, vol. 41, no. 11, pp. 1016–1020, 2002.
- [22] M. K. Chung *et al.*, “Acute eosinophilic pneumonia following secondhand cigarette smoke exposure,” *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).*, vol. 76, no. 4, pp. 188–191, 2014.
- [23] C. K. Rhee *et al.*, “Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia,” *Eur. Respir. J.*, vol. 41, no. 2, pp. 402–409, 2013.
- [24] H. Ogawa, M. Fujimura, T. Matsuda, H. Nakamura, I. Kumabashiri, and S. Kitagawa, “Transient wheeze: Eosinophilic bronchobronchiolitis in acute eosinophilic pneumonia,” *Chest*, vol. 104, no. 2, pp. 493–496, 1993.
- [25] H. N. Park *et al.*, “Idiopathic acute eosinophilic pneumonia in a 14-month-old girl,” *Korean J. Pediatr.*, vol. 56, no. 1, pp. 37–41, 2013.
- [26] T. Daimon *et al.*, “Acute eosinophilic pneumonia: Thin-section CT findings in 29 patients,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 65, no. 3, pp. 462–467, 2008.

- [27] J. N. Allen and W. B. Davis, "State of the Art Eosinophilic Lung Diseases," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 150, p. 1423, 1994.
- [28] K. T. Liu, M. H. Wu, C. H. Chiu, S. M. Tung, Y. J. Wu, and S. C. Chang, "Idiopathic acute eosinophilic pneumonia," *J. Chinese Med. Assoc.*, vol. 69, no. 7, pp. 330–333, 2006.
- [29] J. W. Sohn, "Acute eosinophilic pneumonia," *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, vol. 74, no. 2, pp. 51–55, 2013.
- [30] M. Talmadge E King, Jr, "Idiopathic acute eosinophilic pneumonia." 2019.
- [31] P. Akuthota and P. F. Weller, "Eosinophilic pneumonias," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 25, no. 4, pp. 649–660, 2012.
- [32] Y. Nguyen, "Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg – Strauss)," 2018.
- [33] A. Greco *et al.*, "Churg-Strauss syndrome," *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 341–348, 2015.
- [34] W. Szczeklik and B. Jakie, "Cutting Edge Issues in the Churg – Strauss Syndrome," pp. 39–50, 2013.
- [35] M. Nara, M. Saito, F. Abe, A. Komatsuda, H. Wakui, and N. Takahashi, "A pediatric case of relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis successfully treated with mepolizumab," *Intern. Med.*, vol. 58, no. 24, pp. 3583–3587, 2019.
- [36] T. M. Alfaro, C. Duarte, R. Monteiro, A. Simão, S. Calretas, and J. M. Nascimento Costa, "Churg-strauss syndrome: Case series," *Rev. Port. Pneumol.*, vol. 18, no. 2, pp. 86–92, 2012.
- [37] J. Zwerina, G. Eger, M. Englbrecht, B. Manger, and G. Schett, "Churg-Strauss Syndrome in Childhood: A Systematic Literature Review and Clinical Comparison with Adult Patients," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 2, pp. 108–115, 2009.
- [38] A. Valizadeh, A. Khosravi, L. J. Zadeh, and E. G. Parizad, "Role of IL-25 in immunity," *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 9, no. 4, pp. 1–4, 2015.
- [39] R. J. Falk, R. S. Terrell, L. A. Charles, and J. C. Jennette, "Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 11, pp. 4115–4119, 1990.
- [40] V. Seccia *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.*, vol. 175, no. 1–2, pp. 61–69, 2018.

- [41] C. Pagnoux and L. Guillevin, “Churg-Strauss syndrome: Evidence for disease subtypes?,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 21–28, 2010.
- [42] T. Neumann *et al.*, “Cardiac involvement in churg-strauss syndrome: Impact of endomyocarditis,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 88, no. 4, pp. 236–243, 2009.
- [43] J. Wolf, R. Bergner, S. Mutallib, F. Buggle, and A. J. Grau, “Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome - A prospective monocentric study,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, no. 4, pp. 582–588, 2010.
- [44] F. Santos-Pinheiro and Y. Li, “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome) presenting with polyneuropathy - A case series,” *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, vol. 16, no. 3, pp. 125–130, 2015.
- [45] R. A. Sinico *et al.*, “Renal Involvement in Churg-Strauss Syndrome,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 47, no. 5, pp. 770–779, 2006.
- [46] E. J. Clutterbuck, D. J. Evans, and C. D. Pusey, “Nephrology Dialysis Transplantation Original Article Renal Involvement in Churg-Strauss Syndrome,” pp. 161–167, 1990.
- [47] J. J. Y. Lee *et al.*, “Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist,” *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–15, 2019.
- [48] R. M. Dennert *et al.*, “Cardiac involvement in churg-strauss syndrome,” *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 2, pp. 627–634, 2010.
- [49] F. Wolfe *et al.*, “The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia,” *Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 2, pp. 160–172, 1990.

ANEXOS

Tabela I: Exames realizados para investigação etiológica durante o internamento na UIP.

Hemograma	Hemoglobina g/dl	11,9
	Leucócitos /uL	8980 (N 5140, E 1570, L1600)
	Plaquetas /uL	493 000
Parâmetros inflamatórios	VS mm	120
	PCR mg/dL	12,2
Função Renal	Creatinina mg/dL	0,58
	Ureia mg/dL	15
Ionograma	Na+ / K+ / Cl- mmol/L	140 / 4,5 / 99
Estudo Hepático	Proteínas totais /albumina g/dL	7,9 / 3,8
	Fosfatase Alcalina /GGT U/L	83 / 25
	ALT / AST U/L	16 / 14
	Aldolase U/L	8,9
	LDH U/L	123
ECA U/L		41
Doseamento de Imunoglobulinas	IgG mg/dL	1918
	IgA mg/dL	105
	IgE U/mL	178
	IgM mg/dL	4,5
Eletroforese de Proteínas	Alfa 1 / Alfa 2 g/dL	0,6 / 0,45
	Gama	1,8
Estudo imunológico	ANCA – (PR3)	Positivo (40)
	ANCA (MPO)	Negativo
	Ac. Anti dsDNA	Negativo
	ANA	Negativo
Urina tipo II		S/ alterações
LBA	Exame citoquímico	Líquido turvo Eos 35%, N 2%, L 11%, M 52%
	Exame cultural, Ziel-Neelsen, pesquisa de micobactérias, galatomannan	Negativo
Estudo infeccioso	<i>Ac. Stroglyoides</i>	Negativo
	<i>Ac. Coccidioides</i>	Negativo
	Galactomannan	Negativo
	Serologia de <i>Criptococcus</i> , <i>larva migrans visceral</i> , filariose	Negativa
	Ex. parasitológico fezes	Negativo
	R. Mantoux	Anérgico
	IGRA	Inconclusivo
Hemoculturas	Negativo	

	PCR <i>M. tuberculosis</i> suco gástrico e LBA	Negativo
	VIH 1,2	Negativo

Tabela II – Critérios de classificação da GEPA definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1990. Retirado de [32]

Criterion	Definition
1. Asthma	History of wheezing or diffuse high-pitched rales on expiration
2. Eosinophilia	Eosinophilia >10% of white blood cell differential count
3. Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy (i.e., glove/stocking distribution) attributable to vasculitis
4. Pulmonary infiltrates, non-fixed	Migratory or transitory pulmonary infiltrates on radiographs (not including fixed infiltrates), attributable to systemic vasculitis
5. Paranasal sinus abnormality	History of acute or chronic paranasal sinus pain or tenderness or radiographic opacification of the paranasal sinuses
6. Extravascular eosinophils	Biopsy including artery, arteriole, or venule, showing accumulations of eosinophils in extravascular areas