

## Síndrome hipereosinofílica idiopática com miocardite eosinofílica: a propósito de um caso clínico

### *Eosinophilic myocarditis in idiopathic hypereosinophilic syndrome: a clinical case review*

Patrícia Vasconcelos, Santos Ricardo, António Freitas, Victor Gil, Nuno Bragança

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE

Enviado para publicação a 22.07.12

Aceite para publicação a 02.07.13

### Resumo

A Síndrome Hipereosinofílica Idiopática é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com manifestações e prognóstico variáveis, que se caracteriza por eosinofilia periférica mantida e disfunção sistémica de órgãos e sistemas. O envolvimento cardíaco é frequente e resulta da lesão directa do miocárdio causada pelos eosinófilos citotóxicos.

Os autores descrevem um caso de miocardite eosinofílica, os aspectos clínicos e terapêuticos, bem como, a complexidade diagnóstica.

**Palavras Chave:** síndrome hipereosinofílica, hipereosinofilia, miocardite.

### Abstract

*Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome is a rare disease of unknown etiology. It's characterized by sustained peripheral eosinophilia and end-organ/system dysfunction. It may present itself in many different clinical manifestations and has variable prognoses. The cardiac involvement is frequent and eosinophil-mediated. The authors describe a clinical case of eosinophilic myocarditis of complex diagnosis and review the clinical and therapeutic features of this disease in light of this case.*

**Key words:** hypereosinophilic syndrome, hypereosinophilia, myocarditis.

## Introdução

Os eosinófilos são granulócitos da linhagem celular mielóide. Possuem grânulos citoplasmáticos que contêm proteínas citotóxicas que, uma vez libertadas, podem lesar directamente os tecidos<sup>1</sup>. Considera-se haver eosinofilia quando o número total de eosinófilos no sangue periférico é  $> 500/\mu\text{L}^2$ , embora a maioria dos eosinófilos estejam habitualmente presentes nas mucosas dos tecidos com exposição ambiental.

A síndrome hipereosinofílica (SHE) idiopática caracteriza-se por uma eosinofilia marcada ( $>1500$  eosinófilos/ $\text{mm}^3$ ) e mantida pelo menos durante 6 meses, e faz parte do conceito o envolvimento de órgãos ou sistemas com sinais e/ou sintomas atribuíveis à eosinofilia. Implica a exclusão de causas conhecidas de eosinofilia bem como de doença mieloproliferativa/clonal por eosinófilos<sup>3</sup>.

O coração está entre os órgãos mais frequentemente atingidos (50-75%).<sup>4</sup> As lesões evoluem de um modo sequencial, como resultado do envolvimento e secreção de mediadores derivados pelos eosinófilos. Numa 1.<sup>a</sup> fase existe uma necrose aguda, a que se segue um estágio com formação de trombos murais e posterior fibrose endomiocárdica, resultando numa cardiomiopatia restritiva.<sup>5</sup>

A raridade da situação clínica e algumas particularidades no diagnóstico e na evolução clínica, justificam a apresentação do seguinte caso.

## Caso clínico

Doente do sexo feminino, 69 anos, caucasiana, com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia e beta-talassemia minor, medicada em ambulatório com ramipril, omeprazol e sinvastatina.

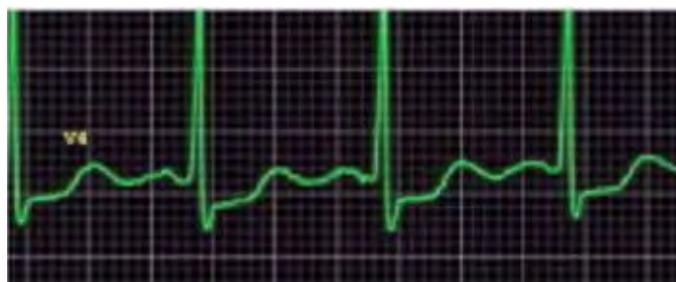
Há cerca de seis anos, inicia quadro caracterizado por pieira e dispneia, com períodos de agudização. Do histórico dos registos analíticos, destacava-se leucocitose com eosinofilia marcada, que diminuía após a terapêutica instituída. Este quadro clínico foi sendo interpretado como agravamento da síndrome asmática, pelo que tinha alta medicada com broncodilatadores e corticóides.

Em Fevereiro de 2010 foi internada no Serviço de Cardiologia por enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (troponina máxima 2,35 ng/mL – valor de referência  $<0,10$  ng/mL). O electrocardiograma (ECG) mostrava infra-desnivelamento do segmento ST em DI, DII, aVF, V5 e V6. O ecocardiograma de repouso mostrou: ventrículo esquerdo de dimensões normais e boa função sistólica global. O ecocardiograma de sobrecarga com dobutamina revelou resposta contráctil normal. Durante o internamento teve alguns episódios de broncospasmo, houve normalização das alterações registadas e a doente teve alta medicada com broncodilatadores, ácido acetilsalicílico e inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Foi referenciada à consulta de Pneumologia, na qual realizou provas de função respiratória e testes de sensibilidade cutânea, ambos normais.

Três meses depois, a doente teve vários episódios de toracalgia pelo que recorreu ao serviço de urgência (SU) do nosso hospital. O ECG à entrada era sugestivo de isquémia subendocárdica (*Figura 1*) pelo que foi novamente internada em Cardiologia. Permaneceu hemodinamicamente estável, sem arritmias e sem sinais de insuficiência cardíaca, porém apresentou alguns epi-

sódios de dor precordial atípica. Os ECG's seriados mostraram melhoria discreta das alterações do segmento ST. A troponina I máxima foi de 8,98 ng/mL. Realizou ecocardiograma transtorácico (TT) que mostrou ventrículo esquerdo ligeiramente dilatado, fracção de ejeção por volumes=45-50% e hipocinésia difusa ligeira. A coronariografia foi normal. Analiticamente destacava-se eosinofilia marcada, pelo que foi transferida para o Serviço de Medicina para investigação. O exame objectivo era normal com excepção de discretos ferveores crepitantes bibasais, à auscultação pulmonar. Analiticamente confirmou-se hipereosinofilia (6000 eosinófilos/ $\mu\text{L}$  de 11700/ $\mu\text{L}$ ) associada a elevação da troponina I (7,52 ng/mL) e do pró-BNP (4181,40 pg/mL – valor de referência  $<200$  pg/mL). Detectou-se também um aumento da IgE (1134 UI/mL - valor de referência  $\leq 14$  UI/mL). As serologias para os vírus das hepatites (A, B e C), da imunodeficiência humana (1 e 2), Epstein-Barr, citomegalovírus, e serologias parasitárias foram negativas. O exame parasitológico das fezes não revelou a presença de ovos, quistos ou parasitas. A telerradiografia de tórax, a ecografia abdominal e a tomografia axial computadorizada torácica de alta resolução foram normais. Perante estes resultados e após exclusão de outras causas de hipereosinofilia, admitiu-se SHE idiopático com envolvimento miocárdico, pelo que fez RMN cardíaca (*Figura 2*) que foi muito sugestiva de miocardite (realce tardio subendocárdico em praticamente todos os segmentos miocárdicos, parecendo poupar apenas os segmentos anteriores e anterolaterais médios e apicais). Iniciou, nessa altura, corticoterapia sistémica (prednisolona 1mg/Kg/dia). Posteriormente, realizou biopsia endomiocárdica que foi cito-morfológicamente normal em microscopia óptica. Manteve vigilância em consulta externa com estabilidade clínica durante 3 meses. Após este período, foi novamente internada por quadro de precordialgia, mialgias e cansaço, agravamento da eosinofilia e elevação da troponina. Verificou-se que a doente tinha suspenso a terapêutica com prednisolona. Repetiu ecocardiograma TT que revelou ligeiras alterações em relação ao anterior, com disfunção diastólica grau II e sem hipertensão pulmonar significativa. Realizou mielograma com biopsia óssea que mostrou ligeira disgranulopoiese e moderado aumento dos percursoros da linhagem de eosinófilos. Optou-se por reintroduzir corticoterapia sistémica com consequente melhoria clínica, redução dos valores de troponina e normalização da fórmula leucocitária. Teve alta clinicamente estável com indicação para reduzir a dose de prednisolona até 5 mg/dia e manter restante terapêutica.

Manteve seguimento em consulta realizando exames complementares de diagnóstico periodicamente.



**FIG. 1**  
ECG Maio 2010

Na última avaliação laboratorial (Novembro 2011), apresentava 10,6% de eosinófilos (800 em 7400 leucócitos/ $\mu$ L). Realizou RMN cardíaca de controlo que revelou agravamento da função cardíaca: “agravamento da disfunção sistólica ventricular esquerda (diminuição da fracção de ejeção de 44% para 36%); a presença de hipersinal T2 subendocárdico sugere inflamação activa” (Figura 3).

A doente mantém-se sob vigilância, com indicação para cumprimento absoluto da corticoterapia, com objectivo de manutenção dos eosinófilos circulantes dentro dos valores normais.

## Discussão

Esta doente, aparentemente saudável até há 6 anos, apresenta um quadro atribuível a um SHE idiopático, pela elevação marcada e mantida da eosinofilia com envolvimento cardíaco, tendo sido excluídas as causas de hipereosinofilia secundárias.

Desde o início dos sintomas, recorreu várias vezes ao SU, sobretudo com episódios de broncoespasmo. Nestas observações já havia uma eosinofilia muito marcada que, em contexto de urgência não foi valorizada, provavelmente pelo rápido alívio dos sintomas e diminuição acentuada da eosinofilia após administração de corticoides.

A primeira evidência de atingimento miocárdico (precordialgia e troponinas elevadas) dá-se no primeiro internamento em Cardiologia. Nos internamentos seguintes, o atingimento cardíaco foi claro, com elevação das troponinas e do pró-BNP, tendo sido excluída uma etiologia aterosclerótica para o compromisso miocárdico pela coronariografia. Precordialgias esporádicas, que por vezes tiveram alívio com nitratos, poderão ter sido devidas a fenómenos de vasospasmo, já anteriormente referidos por outros autores em patologias semelhantes.<sup>6</sup>

O diagnóstico de miocardite é corroborado pelas alterações ecocardiográficas e posteriormente pela RMN cardíaca.

A RMN cardíaca é um método não invasivo considerado actual-

mente o “gold standard” no diagnóstico e posterior seguimento das miocardites, uma vez que permite detectar alterações inflamatórias precoces e a sua evolução até eventuais alterações fibróticas cicatriciais.<sup>7,8</sup> No presente caso, as alterações detectadas são claramente a favor do diagnóstico.

O facto de a biopsia endomiocárdica efectuada ter sido inconclusiva, deveu-se provavelmente ao atingimento focal e heterogéneo que caracteriza estes processos inflamatórios<sup>7</sup> e, em especial, ao facto de ter sido efectuada apenas no ventrículo direito.

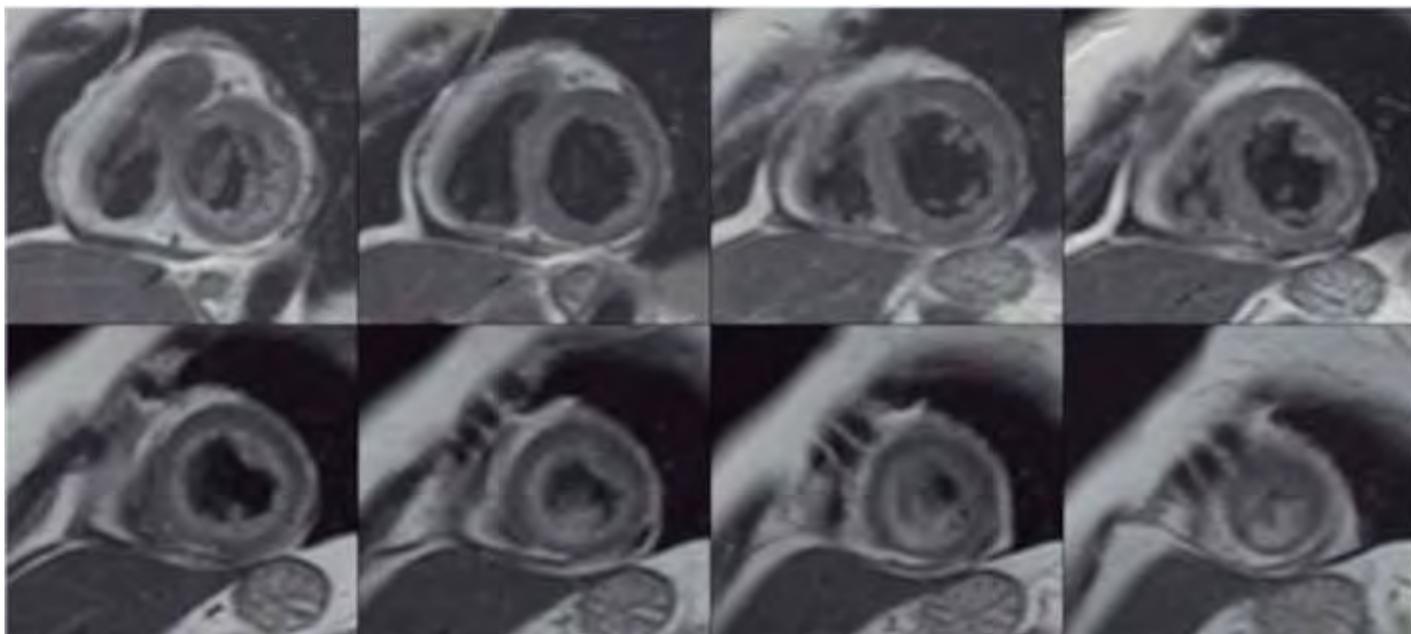
Durante o internamento, com a corticoterapia efectuada obteve-se um bom controlo sintomático e do número de eosinófilos. A doente teve alta medicada com a dose mínima eficaz (5mg/dia) de prednisolona. Nas consultas de reavaliação verificou-se alguma variação no número de eosinófilos (5,6% - 27%) e referência a episódios de precordialgia de curta intensidade e duração que, muito provavelmente, estiveram em relação com o incumprimento esporádico da terapêutica.

O controlo da eosinofilia, nesta doente, foi sub-óptimo pelo incumprimento terapêutico já referido. No entanto, para já, não parece necessário o recurso a medicação citostática/immunomoduladora nomeadamente com hidroxiureia, ciclofosfamida, vincristina, clorambucil ou etoposide.

Quanto à terapêutica da insuficiência cardíaca, na ausência de sintomas, tem-se mantido apenas com IECAs, não se tendo utilizado os beta-bloqueantes devido aos episódios de broncoespasmo anteriormente referidos.

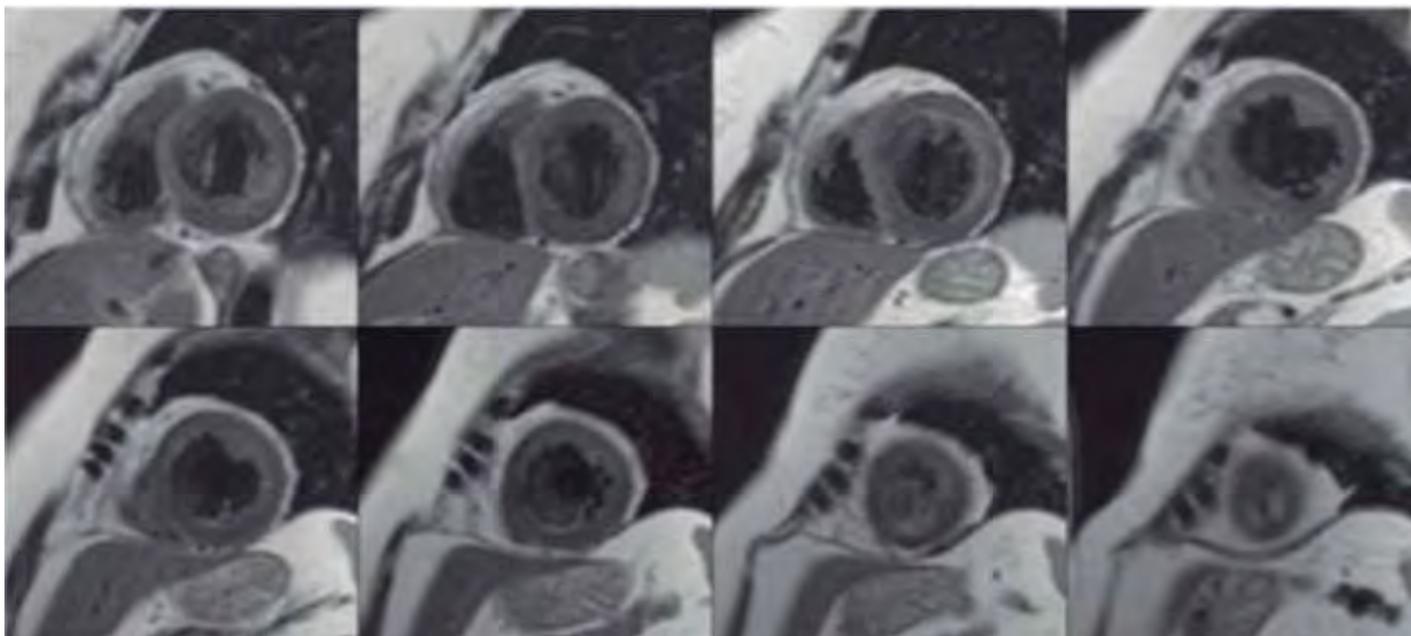
Não há evidência de formação de trombos intracavitários que justifiquem terapêutica anticoagulante.

A deterioração da função cardíaca detectada pelo ecocardiograma de controle e confirmada pela RMN, apesar de ausência de sintomas de insuficiência cardíaca, coloca-nos o problema da evolução das miocardiopatias eosinofílicas. É sabido que a gravidade das complicações pode não ter relação directa com a eosinofilia no sangue periférico, mas antes com o número de eosinófilos em desgranulação nos tecidos.<sup>9</sup>



**FIG. 2**

RMN Cardíaca T2 de Maio 2010



**FIG. 3**  
RMN Cardíaca T2 de controlo em 2011

Foram descritos casos de evolução para miocardiopatia dilatada com insuficiência cardíaca congestiva terminal, apesar de um bom controlo do número de eosinófilos.<sup>10</sup> Admite-se que numa fase inicial da doença haja deposição de eosinófilos predominantemente nos miócitos, que uma vez activados localmente mantêm a produção e secreção de proteínas citotóxicas que auto-perpetuam uma lesão cardíaca e endotelial capilar.

Nos SHE, o atingimento cardíaco é a principal causa de morbimortalidade, variando desde quadros de insuficiência cardíaca a fenómenos tromboembólicos.<sup>4,5</sup>

O prognóstico do SHE tem melhorado ao longo dos tempos, provavelmente pelos avanços diagnósticos e terapêuticos.<sup>11</sup>

O transplante cardíaco poderá ser equacionado em casos seleccionados.<sup>12</sup> ■

## Conclusões

O presente caso demonstra a necessidade de investigar as eosinofílias persistentes. O envolvimento cardíaco no SHE pode ter manifestações variáveis, por vezes colocando dificuldades diagnósticas. A evolução clínica da miocardite eosinofílica pode também ser bastante variada e, por vezes com quadros clínicos de grande gravidade. É necessário um acompanhamento regular e cuidadoso, mantendo um elevado índice de suspeição para qualquer lesão orgânica de novo e eventuais complicações.

## Bibliografia

1. Roufosse F, Klion AD, Weller PF. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of the hypereosinophilic syndromes. Uptodate, 2010 (Acesso em <http://www.uptodate.com>).
2. Barros A, José J, Freitas L, Ferreira C, Maul E, Borges F. Eosinofilia de causa pouco comum. Rev Med Int. 1995; 2 (3): 173-176.
3. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975; 54 (1): 1-27.
4. Weller PF, Buley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994; 83 (10): 2759-2779.
5. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. Allergy 2004; 59(7): 673 -89.
6. Hirakawa Y, Koyanagi S, Matsumoto T, Takeshita A, Nakamura M. A case of variant angina associated with eosinophilia. Am J Med. 1989 Oct;87(4):472-474.
7. Almeida A, Lopes L, Duarte S, Miranda R, Almeida S, Cotrim C. A importância da ressonância magnética cardíaca no diagnóstico de miocardite – caso clínico. Rev. Port. Cardiol 2010; 29(07-08): 1261-1268.
8. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. JACC 2009; 53: 1457-1487.
9. Rothenberg M. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338:1592-1600.
10. Bilinska Z, Grzybowski J, Przulski J, Michalak E, Walczak E, Wagner T. Unexpected eosinophilic myocarditis in a young woman with rapidly progressive dilated cardiomyopathy. International Journal of Cardiology 2002; 86: 295-297.
11. Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S, Akin I, Turan R, Körber T et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. Clin R Cardiol. 2010; 99 (7): 419-427.
12. Korczyk D, Taylor G, McAlister H, May S, Coverdale A, Gibbs H et al. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis due to hypereosinophilic syndrome. Transplantation. 2007; 83 (4): 514-516.