

Pneumonia eosinofílica aguda num doente com infecção crónica pelo vírus da hepatite C

Acute eosinophilic pneumonia in a patient with chronic hepatitis C virus infection

Carmen Olabuenaga*, **Augusta Machado****,
António Oliveira e Silva***, **Jorge Almeida*****,
Manuel Quintas§

Resumo

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) é uma entidade clínica caracterizada por um infiltrado pulmonar com eosinófilos, geralmente não acompanhado de eosinofilia periférica.

Os A.A. apresentam o caso de um doente com pneumonia eosinofílica aguda e hepatite C e descrevem algumas características da primeira doença.

Palavras chave: pneumonia eosinofílica aguda, vírus C, hepatite

Abstract

Acute eosinophilic pneumonia (AEP) is a clinical entity characterized by eosinophilic pulmonary infiltration without peripheral blood eosinophilia in most cases.

We describe a case of AEP in a patient with chronic hepatitis C and review some features of the first disease.

Key words: acute eosinophilic pneumonia, HCV, hepatitis

Introdução

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) é uma doença rara que ocorre frequentemente em pessoas previamente saudáveis, podendo afectar indivíduos de ambos os sexos e de qualquer idade.^{1,2}

Trata-se de uma doença cuja etiopatogenia ainda não foi esclarecida, embora determinados autores defendam tratar-

se de uma reacção de hipersensibilidade aguda a um antígeno inalado não identificado.³ Porém, a exposição ambiental não foi confirmada até ao momento. Em alguns doentes foi descrita a associação com o fumo do cigarro ou com certos fármacos.⁴⁻¹⁰ Sabe-se que os eosinófilos são as células dominantes no processo, mas não está definido o seu papel, assim como o das citocinas eosinofílicas, na patogenia da doença.^{3,2,11-15}

Tipicamente, o doente não apresenta história de asma ou atopia.¹

A PEA apresenta-se como uma doença febril aguda acompanhada de mialgias, tosse seca, dispneia, dor torácica pleurítica e insuficiência respiratória hipoxémica, frequentemente com necessidade de ventilação mecânica. A auscultação pulmonar revela crepitações e ausência de sibilância.^{4,16}

No hemograma observa-se leucocitose moderada, geralmente sem eosinofilia no sangue periférico. Em alguns casos, os níveis séricos de IgE estão moderadamente aumentados.¹

Na apresentação, a radiografia pulmonar revela infiltrados irregulares, discretos, com linhas B de Kerley. Algumas horas depois desenvolvem-se infiltrados alveolares e/ou intersticiais com distribuição difusa por ambos os campos pulmonares. Por vezes, associa-se derrame pleural de pequeno ou médio volume, que apresenta pH alto e eosinofilia marcada. A TAC torácica confirma a presença de infiltrados parenquimatosos difusos, com predomínio ao longo do eixo broncovascular e dos septos.^{1,17,18}

As provas funcionais respiratórias revelam padrão restritivo com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono.¹

O lavado broncoalveolar é altamente sugestivo do diagnóstico, mostrando marcado aumento da eosinofilia (>25%). A biopsia pulmonar raramente é necessária para confirmar o diagnóstico; no entanto, quando é efectuada, observa-se, no exame histológico, marcada infiltração de eosinófilos nos espaços alveolares, na parede brônquica e, em menor grau, no espaço intersticial, não sendo visíveis lesões de vasculite ou necrose.^{1,19}

O diagnóstico de PEA é de exclusão. O exame cultural e a serologia de amostras do sangue periférico, expectoração, fezes e, frequentemente, a biopsia transbrônquica são importantes para excluir outras causas de infiltrado pulmonar.

Embora existam casos que apresentaram regressão espontânea, o tratamento de escolha é a corticoterapia. O esquema posológico habitual usa metilprednisolona, numa dose de 60 a 125 mg por dia, cada 6 horas, seguido de 40 a 60 mg diários de prednisolona, durante 2 a 4 semanas, com desmame progressivo.^{1,20,22}

O prognóstico é bom. Embora haja casos fatais, a maior parte dos doentes apresenta melhoria franca após a instituição de corticoterapia, com diminuição da febre e dos sintomas respiratórios em poucas horas e resolução dos infiltrados em uma a duas semanas.^{1,20}

*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna.

**Médica do Internato Complementar de Pneumologia.

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

§Chefe de Serviço de Medicina Interna.

Serviço de Medicina A do Hospital de São João, Porto.

Recebido para publicação a 27.09.02

Quadro I – Evolução dos parâmetros analíticos

	1º dia	6º dia	9º dia	23º dia
Hb g/dl	16,5	16,4	15,1	15,7
G. B. x 10 ⁹ /l	13240	15900	17920	16370
Neutrófilos x 10 ⁹ /l	6964	8761	8136	6515
Eosinófilos %	7,6	13,6	23,4	2,3
Eosinófilos x 10 ⁹ /l	1006	2162	4193	373
Linfócitos x 10 ⁹ /l	3892	3498	4480	7104
Plaquetas x 10 ⁹ /l	329	372	376	352

A não ocorrência de recidiva ou de envolvimento extrapulmonar são aspectos característicos desta doença.^{1,2,23}

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 42 anos, raça caucasiana, casado, segurança, fumador de 30 UMA, com hábitos alcoólicos inferiores a 100 g por dia e com antecedentes de hepatite e esplenectomia pós-traumática, com necessidade de suporte transfusional, aos 24 anos. Não tomava qualquer medicação habitual, negava o uso de drogas ilícitas e não referia história de viagens.

Referia um quadro de toracalgia com características pleuríticas na base do hemitórax direito, febre e dispneia em repouso, com duas semanas de evolução. A radiografia inicial não revelou alterações e foi medicado com claritromicina. Por persistência dos sintomas, recorreu ao Serviço de Urgência uma semana depois, onde repetiu a radiografia do tórax que mostrou infiltrado peri-hilar bilateral, tendo sido medicado com a associação de amoxicilina e ácido clavulânico, e brometo de ipratrópio. Após melhoria inicial, recorreu novamente ao Serviço de Urgência, seis dias depois, por agravamento súbito do quadro clínico, apresentando dor pleurítica intensa à direita, dispneia, tosse irritativa e febrícula. Negava expectoração purulenta, hemoptises, astenia, emagrecimento ou sudorese nocturna.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente e orientado, corado e hidratado, sem lesões cutâneas, febril (37,4°C), polipneico (32 ciclos por minuto), hemodinamicamente estável, sem cianose e sem tiragem. À auscultação pulmonar apresentava sons respiratórios diminuídos na base direita, sem ruídos adventícios. No exame abdominal apresentava fígado palpável cerca de 8 cm abaixo do rebordo costal direito, na linha média clavicolar, com superfície lisa e bordo regular. Não tinha esplenomegalia e não tinha sinais de ascite. O restante exame por segmentos não apresentava alterações, assim como o exame neurológico.

Na radiografia do tórax inicial (Fig. 1) observava-se um infiltrado na base do pulmão direito com derrame pleural de pequeno volume associado.

Realizou ecografia abdominal que confirmou a hepatomegalia, sem outras alterações ecoestruturais.

A gasimetria arterial com ar mostrava ligeira hipoxemia e alcalose respiratória (PaO₂: 80 mmHg; pH 7,49; PaCO₂: 28 mmHg; HCO₃: 21.3 mmol/L; saturação de O₂: 96,8%).

O hemograma apresentava leucocitose (13240/mm³) com ligeira neutrofilia (6964/mm³) e eosinofilia (1006/mm³), 329000 plaquetas/mm³ e 16,5 g/dl de hemoglobina. O estudo de coagulação revelava: Tempo de Tromboplastina Parcial: 30,9 seg (24,5-36,5); Tempo de

Quick: 11,7 seg (12,0-14,5); P&P: 0,85 U/ml (190-400); Fibrinogénio: 243 mg/dl (190-400).

A bioquímica mostrava apenas aumento das transaminases (TGO 92 U/l, TGP 104 U/l).

O doente foi internado no Serviço de Medicina 2, com o diagnóstico de pneumonia na base direita com derrame parapneumónico, medicado com claritromicina e cefotaxima.

Da investigação etiológica efectuada, as hemoculturas foram negativas, assim como o exame bacteriológico e micobacteriológico de expectoração, a pesquisa de antigénio da Legionella na urina e o exame parasitológico de fezes.



Fig. 1 – Radiografia ao tórax na admissão

Por persistência das queixas e agravamento da imagem radiológica e da eosinofilia periférica, foi associada doxiciclina ao 3º dia, sem qualquer resultado.

Prosseguiu então a investigação etiológica: a toracocentese revelou líquido pleural amarelo citrino com características de exsudado, 36,6 U/l de ADA, 5500 células/mm³, das quais 69% eram eosinófilos, 5% neutrófilos, 16% linfócitos e 10% células mesoteliais. O exame microbiológico e a citologia para células malignas foram negativos.

Ao 13º. dia de internamento foi efectuada broncofibroscopia, observando-se ruborização do brônquio lobar inferior direito, efectuando-se lavado bronco-alveolar (LBA), que revelou 3,2x10⁵ células/l com 63% de macrófagos e 16,8% de eosinófilos, e biopsia transbrônquica que mostrou parênquima pulmonar com arquitetura preservada, com marginação intravascular de eosinófilos, também presentes em raros septos alveolares. Não se observaram outras alterações, nomeadamente fibrose, vasculite ou processo granulomatoso (Figs. 2 e 3).

Durante o internamento, para esclarecer a hepatomegalia, o aumento das transaminases e os antecedentes de hepatite que o doente referia, foram pedidos marcadores viri-

cos, tendo o resultado mostrado antígeno Hbs negativo, anticorpo Hbs negativo, Anti-VHC positivo com RNA do VHC positivo, genótipo 1a. Não foi quantificada a carga viral. Com base nesta informação, o doente realizou biopsia hepática, que revelou cirrose hepática e hepatite crónica associada, compatível com infecção pelo vírus da hepatite C.

Diagnósticos

Pneumonia eosinofílica aguda.

Cirrose hepática.

Infecção por VHC.

Tratamento

Ao 21º. dia suspendeu antibioterapia e iniciou prednisona, na dose de 60 mg por dia, *per os*.

Evolução

Ficou assintomático ao fim de 48 horas e com desaparecimento da eosinofilia e resolução radiológica, em sete dias (Fig. 4).

Teve alta ao fim de 25 dias de internamento, assintomáti-

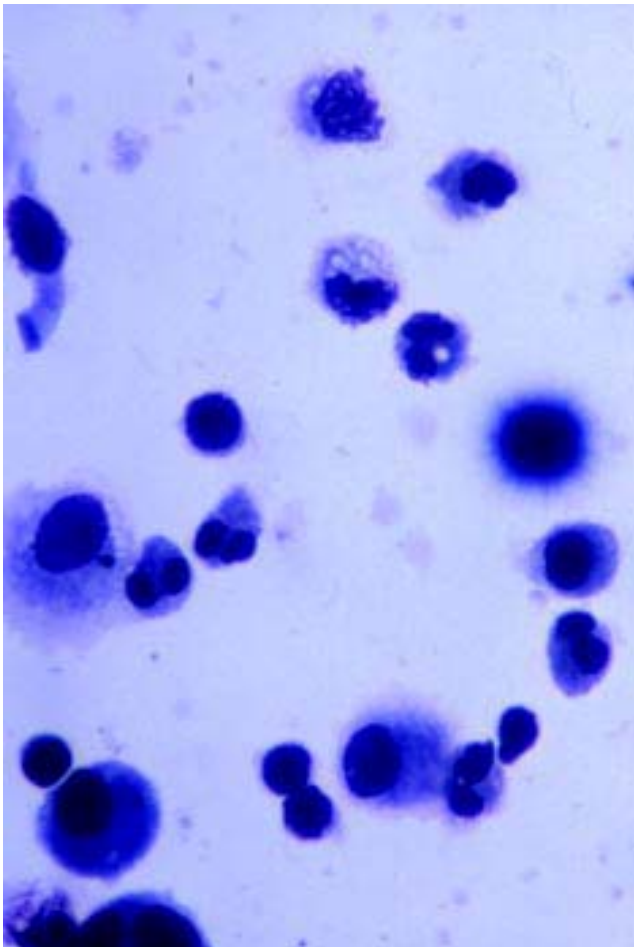


Fig. 2 – Lavado broncoalveolar

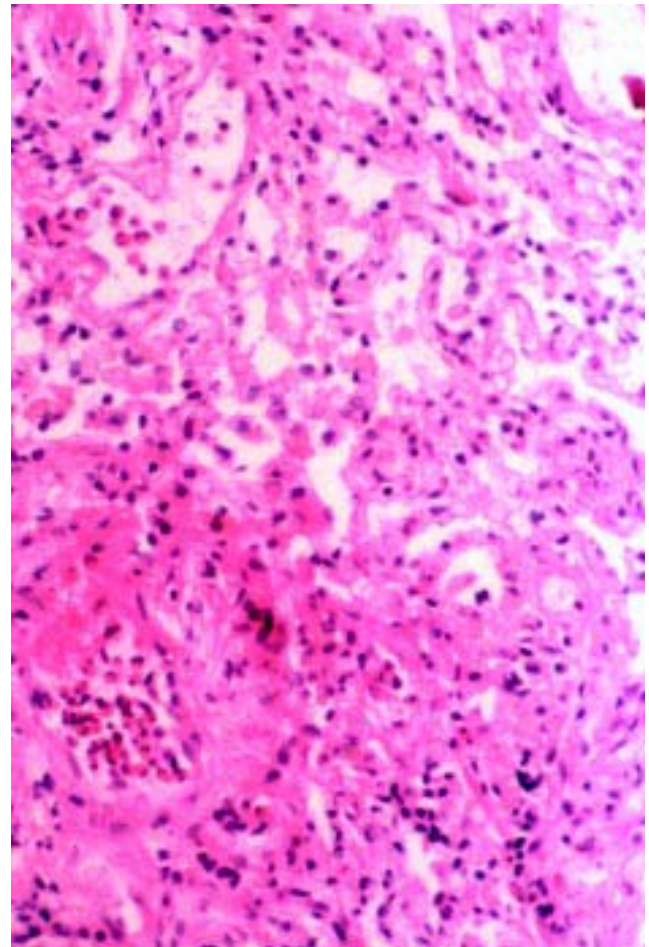


Fig. 3 – Biopsia transbronquica



Fig. 4 – Rx ao tórax à data da alta

co, medicado com prednisolona (60 mg/dia, por via oral, com redução progressiva). Após início de corticoterapia houve subida de transaminases até um máximo de TGO: 441 e TGP: 433 UI/l, com retorno posterior aos níveis basais. Não houve quaisquer outras alterações analíticas. Teve alta para a consulta de Hepatologia, tendo sido proposta terapêutica com interferon alfa e ribavirine que iniciou um mês após a alta.

Discussão

Os dados do quadro clínico, radiológico e analítico deste caso levaram-nos a colocar a hipótese de PEA, tendo os achados patológicos do LBA e da biópsia transbrônquica confirmado esta hipótese. O rápido desaparecimento dos sintomas e da eosinofilia com a corticoterapia, associados posteriormente à resolução radiográfica, assim como a ausência de recaídas, vêm reforçar este diagnóstico. No entanto, na nossa opinião, trata-se de uma forma com evolução moderada em que, ao contrário do que é habitual, não houve evolução para insuficiência respiratória aguda.

No entanto, paralelamente, outras hipóteses foram consideradas.^{1,4,23}

Pneumonia adquirida na comunidade

O facto de a PEA se apresentar como uma doença febril aguda, associada a infiltrados pulmonares, leva a que seja

habitualmente confundida com pneumonia bacteriana ou vírica, na altura da apresentação. No entanto, nestas não é comum nem a ocorrência de eosinofilia, nem a ausência de isolamento de qualquer agente microbiano nos produtos biológicos, nem ainda a falta de resposta à antibioterapia de largo espectro.

Eosinofilia pulmonar simples (Síndrome de Löeffler)

Pela apresentação aguda, infiltrados alveolares e intersticiais, eosinofilia no LBA e ausência de recaídas, pode simular PEA. No entanto, habitualmente, a sua evolução é autolimitada; os sintomas respiratórios, quando surgem, são ligeiros, os infiltrados pulmonares são transitórios, migratórios e frequentemente periféricos. Geralmente, não ocorre derrame pleural e o aumento dos eosinófilos no sangue é moderado a severo. A associação habitual com a infestação parasitária ou administração de fármacos, características desta doença, com início dos sintomas horas após a exposição, também não foi encontrada no caso clínico apresentado.

Exposição a drogas

Esta hipótese foi excluída pelo facto de não haver história de exposição a drogas.

Infecções parasitárias

Tal como a PEA, podem ter apresentação aguda associada a infiltrados e eosinofilia pulmonares; no entanto, nas infecções parasitárias quase sempre ocorre eosinofilia periférica. Também a excluir esta hipótese, Portugal não é uma zona endémica para a maioria dos parasitas associados a este quadro, e, dada a ausência de história de viagens a países de risco, associada à negatividade do exame parasitológico de fezes, consideramos pouco provável este diagnóstico.

Pneumonias fúngicas

Quer a coccidioidomicose pulmonar, quer a aspergilose pulmonar invasiva podem apresentar um quadro com características sobreponíveis à PEA, apesar de serem hipóteses remotas – a primeira pela ausência de contexto epidemiológico e a segunda pela sua ocorrência em situações de neutropenia prolongada e pela sua gravidade. Contra esta hipótese de diagnóstico está também o facto de não ter sido isolado qualquer fungo no exame microbiológico de secreções, LBA ou sangue periférico.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

Embora esta doença também curse com infiltrados pulmonares e eosinofilia, este diagnóstico torna-se pouco provável, pois, além de o doente não apresentar hemoptises, sibilância ou história de asma ou atopia, o aspecto radiológico também é diferente, uma vez que os infiltrados parenquimatosos predominam nos lobos superiores e se associ-

am a bronquiectasias proximais. O carácter crónico da doença, com recaídas frequentes após a interrupção da corticoterapia, a elevação marcada da IgE no sangue e o exame micológico negativo nas hemoculturas, LBA e biopsia transbrônquica, também não apoiam esta hipótese de diagnóstico.

Asma

Embora esta doença curse com eosinofilia na expectoração e no sangue periférico, os restantes aspectos do quadro clínico e radiológico não estão de acordo com este diagnóstico, pelo que esta doença se excluiu.

Pneumonia eosinofílica crónica (PEC)

Ao contrário da PEA, a PEC associa-se frequentemente a história de asma, tem apresentação subaguda com duração dos sintomas de semanas a meses, o doente apresenta maior quebra do estado geral e ocorre, quase sempre, eosinofilia periférica marcada. O grupo etário e o sexo do doente também não são característicos. Também do ponto de vista radiológico existem diferenças entre estas duas doenças: a PEC apresenta infiltrados bilaterais tipicamente com distribuição periférica, o que não acontece na PEA. Apesar de ambas apresentarem rápida melhoria com a corticoterapia, a recorrência é frequente na PEC, o que não acontece na PEA.

Síndrome de Churg-Strauss

Esta doença distingue-se da PEA em vários aspectos, nomeadamente na história de asma acompanhante, na sua evolução subaguda, no seu carácter multissistémico com atingimento extrapulmonar, na eosinofilia periférica marcada e na ocorrência de granulomas intersticiais e perivasculares no estudo histopatológico. A distribuição dos infiltrados pulmonares também é diferente nesta síndrome, sendo transitórios, migratórios e frequentemente periféricos. Por outro lado, o líquido pleural, quando ocorre derrame pleural, tem pH acidótico e baixas concentrações de glicose, o que não se verificou no caso descrito.

Síndrome hipereosinofílica idiopática

A existência de eosinofilia periférica persistente muito elevada, o envolvimento extrapulmonar frequente, o atingimento do estado geral e a dependência crónica de esteróides não estão de acordo com o caso descrito.

Da pesquisa efectuada na literatura, embora estejam descritos casos em que se verificou uma associação com a infecção pelo VIH ou pelo Herpes vírus, não encontramos nenhum caso em que a associação entre PEA e hepatite C se tenha verificado, o que nos leva a questionar se se tratará de uma coincidência ou se, por outro lado, haverá alguma relação entre as duas entidades.²¹

Bibliografia

1. Babesch DB, King TE, Schwartz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:249-252.

2. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *New Eng J Med* 1989; 321: 569-574.
3. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM editors. *Pulmonary diseases and disorders*. 3rd edition. MC Graw Hill 1997; 1133-1150.
4. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-342.
5. Coetmeur D, Guivarch G, Briens E, Lopes C. Acute eosinophilic pneumonia. possible role of chloroquine. *Rev Mal Respir* 1998; 15(5): 657-660.
6. Barnes MT, Bascunana J, Garcia B, Alvarez-Sala JL. Acute eosinophilic pneumonia associated with antidepressant agents. *Pharm World Sci* 1999; 21(5):241-242.
7. Taki R, Sawada M, Isogai S, Takano S, Watanabe A, Miyake S, Susuki Y, Tanone M, Ohdama S, Susuki T, Yoshizawa Y. A possible role of cigarette smoking in the pathogenesis of acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A 271.
8. Imokawa S, Sato A, Hayakawa H, Toyoshima M, Taniguchi M, Chida K. Possible involvement of an environmental agent in the development of acute eosinophilic pneumonia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:419-422.
9. Miyazaki E, Sugisaki K, Shigenaga T, Matsumoto T, Kita S, Inobe Y, Tsuda T. A case of acute eosinophilic pneumonia caused by inhalation of *Trichosporon terrestris*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 541-543.
10. Imokawa S, Sato A, Taniguchi M, Imamura M, Shirai T, Suda T, Iwata M, Gemma H. Two cases of acute eosinophilic pneumonia with precipitating antibody against *Trichosporon cutaneum* and *Trichoderma viride*. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31:352-359.
11. Okubo Y, Hossain M, Kai R, Sato E, Honda T, Sekiguchi M, Itoh S, Takatsu K. Adhesion molecules on eosinophils in acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1259-1262.
12. Tamaguchi H, Kadota J, Fugii T, Matsubara Y, Katoh S, Mukae H, Matsukura S, Kohno S. Activation of lymphocytes and increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 217-220.
13. Allen JN, Liao Z, Wewers MD, Altenberger EA, Moore SA, Allen ED. Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in BAL in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1366-1374.
14. Yamaguchi S, Okubo Y, Hossain M, Fujimoto K, Honda T, Kubu K, Sekiguchi M, Takatsu K. IL-5 predominant in BAL and peripheral blood in a patient with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 1995; 34: 65-68.
15. Godding V, Bodart E, Delos M, Sibille Y, Galanti L, De Coster P, Jarjour N, Busse WW. Mechanisms of acute eosinophilic inflammation in a case of acute eosinophilic pneumonia in a 14-year-old girl. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(4): 504-509.
16. Buddharaju VL, Saraceno JL, Rosen JM, Spivak SD, Smith TC, Ilves R, Killam DA, Mckena BJ. Acute eosinophilic pneumonia associated with shock. *Crit Care Med* 1999; 27(9): 2014-2016.
17. King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute Eosinophilic Pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997; 203 (3): 715-719.
18. Dejaegher P, Derveux L, Dubois P, Demedts M. Eosinophilic pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates. *Chest* 1983; 84: 637-638.
19. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, Myers JL, Limper AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (1): 296-302.
20. Altman LC, Hill JS, Hairfield WM, Mullarkey MF. Effects of corticosteroids on eosinophilic chemotaxis and adherence. *J Clin Invest* 1981; 67: 28-36.
21. Mayo J, Collazos J Martinez E, Diaz F. Acute eosinophilic pneumonia in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (1):77-79.
22. Dejaegher P, Demedts M. BAL in eosinophilic pneumonia before and during corticosteroid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 631-632.
23. Buchheit J, Eid N, Rodgers G, Feger T, Yakoub O. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 716-718.