

Abdómen agudo com ascite, como apresentação de gastroenterite eosinofílica - Caso clínico e revisão da literatura

Eosinophilic gastroenteritis presenting as an acute abdomen with ascites - A case report and review of the literature

António Carvalho Mendes*, Alcina Ponte*, Amália Pereira**, Morna Gonçalves***

Resumo

Apresentamos um caso de gastroenterite eosinofílica num homem de 36 anos admitido no nosso hospital por 2º episódio de quadro obstrutivo intestinal incompleto nos últimos 2 anos. Além de ardor epigástrico, vômitos, dor e distensão timpânica abdominal apresentava ainda ascite eosinofílica e eosinofilia periférica. As biopsias do tubo digestivo por via endoscópica e laparoscópica demonstraram intensa infiltração eosinofílica do peritoneu e do estômago, envolvendo as túnicas serosa e muscular e, em menor grau, da mucosa cólica. Descartadas outras causas de eosinofilia periférica, nomeadamente infecção parasitária, iniciou corticoterapia com melhoria dramática dos sintomas e resolução da ascite e da eosinofilia, o que permitiu o seu desmame progressivo, encontrando-se até à data assintomático e livre de recidiva. Este caso ilustra: (1) um diagnóstico raro; (2) uma causa não cirúrgica adicional a considerar no diagnóstico diferencial de abdómen agudo; (3) o carácter crónico e recidivante da doença; e (4) o sucesso clínico da corticoterapia em regime curto. Procedeu-se a uma revisão da literatura, focando aspectos inovadores da patogénese e o controverso diagnóstico diferencial com a síndrome hipereosinofílica idiopática.

Palavras chave: gastroenterite eosinofílica, ascite eosinofílica, eosinofilia, abdómen agudo

* Interno do Internato complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço e Director do Serviço de Medicina 1 Serviço Medicina 1 do Hospital de Santo André, Leiria

Recebido para publicação a 07/05/2001

Abstract

A clinical case-report of eosinophilic gastroenteritis, in a 36-year-old man, admitted for a 2nd episode of incomplete abdominal obstruction in 2 years, is presented. As well as the clinical picture of epigastric burning, cramping abdominal pain and vomiting the patient had an eosinophilic ascitis and eosinophilia was present on the full blood count. There was no history of allergy. Endoscopic and laparoscopic biopsies revealed intense eosinophilic infiltration involving both serosal and muscular layers and a mild eosinophilic infiltration of the intestinal mucosa. There was no evidence of intestinal parasitosis. A short course of oral steroids was started and there was an impressive improvement of symptoms and resolution of ascites within a week. This case shows (1) a rare disease, (2) a non-surgical cause of acute abdominal pain of obscure origin, (3) the chronicity and relapsing character of the disease, and (4) the efficacy of short course steroids. We review the literature focusing on new aspects of eosinophil pathogenesis and the interface with idiopathic hypereosinophilic syndrome.

Key words: eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic ascites, eosinophilia, acute abdomen

Introdução

A gastroenterite eosinofílica (GEE) é uma doença inflamatória rara, crónica e benigna de etiologia desconhecida, estando descritos cerca de 300 casos na literatura médica internacional de língua inglesa¹ desde a sua primeira descrição por Kaijser² em 1937.

O diagnóstico desta afecção requer a satisfação dos seguintes critérios³: (1) a presença de sintomas gastrointestinais (GI), (2) a demonstração histológica da infiltração por eosinófilos de uma ou mais áreas do tubo digestivo, (3) a ausência de infiltração eosinofílica em múltiplos órgãos extra-intestinais e (4) ausência de infecção parasitária. A eosinofilia periférica, apesar de frequente, não é critério de diagnóstico pois está ausente em cerca de 20% dos casos³.

Apesar de rara, é uma doença cujo diagnóstico é importante, pois o tratamento com corticóides é altamente eficaz.

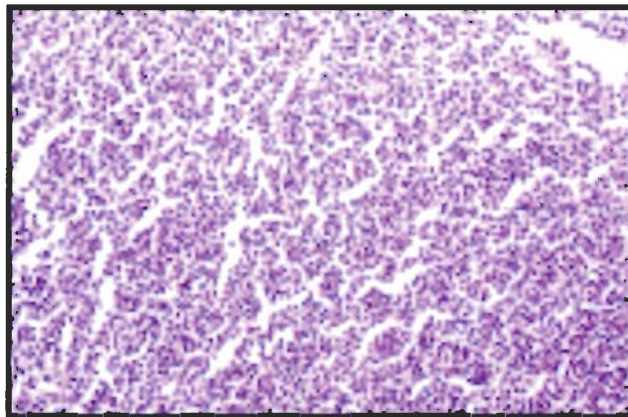
Caso clínico

Homem de 36 anos de idade, que deu entrada a 19/12/00 no SU/Hospital de Santo André (HSA) – Leiria, referenciado pelo médico gastroenterologista assistente por quadro suboclusivo. Desde há 2 semanas que se queixava de ardor epigástrico aliviando com a ingestão de alimentos,

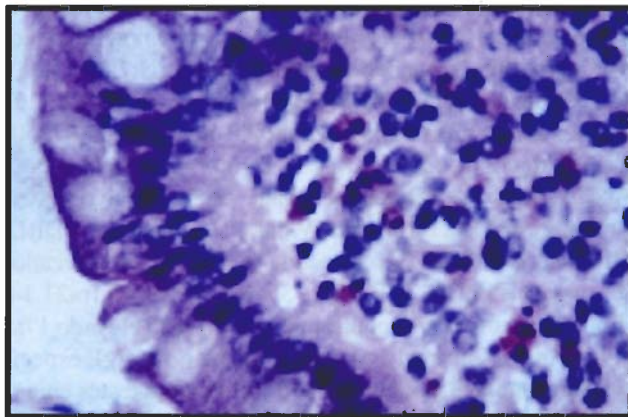
sensação de enfiamento pós prandial, vômitos biliosos, dor abdominal tipo cólica predominando nos quadrantes direitos, aumento do perímetro abdominal e dejeções esporádicas de fezes semilíquidas (sem sangue, muco ou pús), negando febre, anorexia, perda de peso ou outros sintomas. O quadro sintomático foi-se agravando, evoluindo por paroxismos de distensão dolorosa abdominal que determinaram idas a SAP de CS e a vários SU hospitalares, tendo sido proposta laparotomia exploradora abdominal num deles, que o doente recusou. Durante este período realizou endoscopia digestiva alta (EDA) e foi medicado com omeprazole 20mg/2id por aspectos de gastrite, bulbite e duodenite erosiva, sem melhoria. Quatro dias antes da admissão hospitalar recorre ao SU/HSA, por exacerbação das queixas abdominais com abdómen muito distendido e timpanizado, tendo tido alta cirúrgica por remissão dolorosa após clister de limpeza; o hemograma mostrava eosinofilia de 5800/ μ L e a bioquímica sumária era normal. Dos antecedentes refere quadro abdominal dois anos antes, em tudo idêntico ao actual, pautado por dor abdominal tipo cólica, distensão abdominal sem febre e com remissão espontânea ao fim de 4 semanas, tendo sido medicado com ranitidina 300mg/id no início do quadro e sem melhoria. Dos exames complementares de diagnóstico realizados durante aquele período sintomático destaca-se: dois hemogramas com eosinofilia de 1976/ μ L e 4700/ μ L; velocidade de sedimentação eritrocitária (VS): 16mm; ecografia abdominal com acentuada distensão gasosa intestinal, presença de ansas paréticas com líquido no interior e derrame peritoneal volumoso; RX tórax, clister opaco duplo contraste e trânsito esofago-gastro-duodenal sem alterações; a TAC abdominal foi realizada já assintomático e não mostrou alterações. Da sua história nega antecedentes, pessoais ou familiares, de alergia alimentar, medicamentosa ou a agentes inalantes, bem como de asma, rinite alérgica ou eczema. Diz-se muito ansioso. Herniorrafia inguinal em 1990. Restantes antecedentes irrelevantes. Sem hábitos de consumo de tabaco, álcool, drogas ilícitas, de automedicação e nega viagens ao estrangeiro. É portador de hemograma de rotina de 09/2000 com numeração e fórmula normais. Ao *exame físico* destaca-se discreta palidez e ausência de estigmas de insuficiência hepatocelular crónica; eupneico, apirético, TA: 140/70mmHg, pulso radial: 90 rra e auscultação cardiopulmonar sem alterações; abdómen marcadamente distendido, sobretudo nos quadrantes superiores, timpanismo acentuado na região epigástrica e maciez nos flancos mas não móvel, difusamente doloroso à palpação, depressível, sem sinais de irritação peritoneal e sem palpação de massas ou visceromegalias. Sem edemas periféricos. A pesquisa de adenopatias foi negativa e o restante exame físico foi normal, incluindo a exploração neurológica. *Exames complementares:* apresentava leucocitose (19900/ μ L) por eosinofilia (9400/ μ L, 47,4%). O esfregaço do sangue periférico confirmou a eosinofilia e não detec-

tuou anomalias morfológicas. Hb: 15,6g/dL, PT e PTT normais, VS: 3mm e PCR normal. Bioquímica de rotina normal incluindo LDH e amilase. Proteínas totais: 52g/L, albumina: 33g/L. O RX tórax mostrou apagamento do seio costofrénico direito, o RX do abdómen sem preparação não evidenciou níveis e a ecografia abdominal mostrou marcada distensão gasosa intestinal com derrame peritoneal perihepático, peri-esplénico, goteiras parietocólicas e cavidade pélvica. O ECG e o ecocardiograma 2D foram normais. Procedeu-se a paracentese diagnóstica ecoguiada, com colheita de 160 cm³ de líquido sero-hemático. O estudo revelou 4000 células/ μ L com 95% granulócitos eosinófilos confirmados pela citologia (*Fig. 1A*), que foi negativa para células neoplásicas; 19g/L de albumina, amilase normal, ADA e SACE normais e microbiologicamente estéril. Consequentemente realizou: urina II: normal, proteinograma electroforético: hipogamaglobulinemia (4,46 g/L, N: 7,54-14,35), IgG: 353 mg/dL (N: 751-1560), IgM: 60 mg/dL (N: 46-304), IgA: 63 mg/dL (N: 82-453), cadeias leves κ : 360 mg/dL (N: 629-1350) e λ : 170 mg/dL (N: 313-723). C3 e C4: normais. ANA e P-C-ANCA: negativos, FR: normal e Waller-Rose: negativo. SACE sérica: normal. As serologias Widal, Rosa Bengala, VDRL, HIV 1 e 2, HBV e HCV foram todas negativas. Os marcadores tumorais β hCG, aFP, PSA, CEA, CA19.9, Cyfra21.1 e β_2 m foram normais, encontrando-se o CA125 elevado 17x. A IgE total foi normal e a pesquisa de alergias (IgE específica para agentes inalados, RAST alimentar e testes epicutâneos) foi negativa. A pesquisa de parasitas nas fezes e as coproculturas foram repetidamente negativas, tal como os testes serológicos para toxocarose, fasciolose, bilharziase (schistosomíase) e hidatidose. A pesquisa de microfilaria no sangue foi negativa. Realizou prova terapêutica às cegas com albendazol 400mg x 3 dias sem resultado.

A biopsia ósteo-medular revelou medula óssea normocelular com hiperplasia granulocítica à custa dos eosinófilos mas sem alterações displásicas ou mieloproliferativas. A TAC abdominal mostrou volumosa ascite, mesentério e epiplon densificado com aspecto granular e espessamento da parede de algumas ansas do intestino delgado. A EDA e a colonoscopia total não mostraram alterações macroscópicas e o estudo histológico das biopsias múltiplas do corpo gástrico e de DII não mostraram infiltração eosinofílica nem presença de *Helicobacter pylori*, ao passo que a do cólon mostra infiltrado eosinofílico moderado (*Fig. 1B*) com número normal de mastócitos (Giemsa). Procedeu-se a laparoscopia diagnóstica constatando-se ascite moderada e hiperémia focal do peritoneu parietal, bem como hiperémia de várias áreas focais do delgado. O estudo histológico das biópsias do peritoneu e da parede gástrica interessando a camada muscular lisa mostrou infiltrado inflamatório eosinofílico (*Fig. 2A e 2B*). A histologia da biopsia hepática mostrou arquitectura conservada e ausência de infiltrado eosinofílico. Porque, durante o internamento, o doente apresentou 3 episódios de broncos-



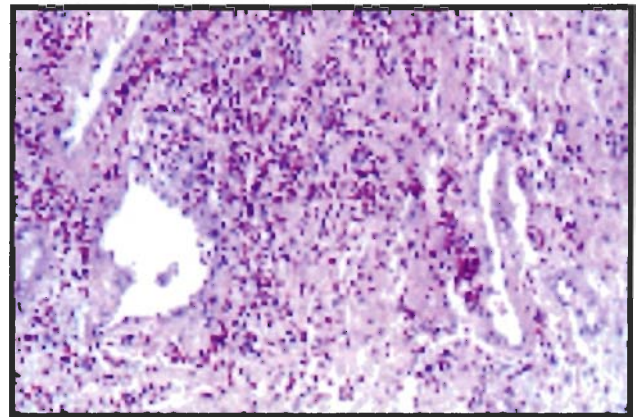
(a)



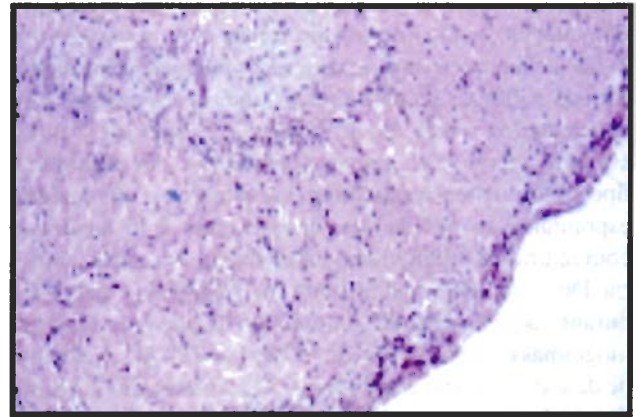
(b)

Fig. 1 - (a) Líquido ascítico – presença de inúmeros eosinófilos “toalha de eosinófilos” (Papanicolaou x40). (b) Mucosa cólica: infiltrado eosinofílico contando-se cerca de 12 Eo (H&Ex100)

pasmu sem resposta satisfatória ao salbutamol aerosolizado encetou-se um estudo complementar: a TAC torácica de alta resolução foi normal excepto para pequeno derrame pleural bilateral; as provas de função respiratória mostraram alteração respiratória funcional do tipo obstrutivo ligeiro não reversível ao broncodilatador inalado. A realização de lavado bronco-alveolar (LBA) e de biópsia transbrônquica ficou comprometida em face da presença de secreções brônquicas cuja cultura isolou *Haemophilus parainfluenza* e *Streptococcus pneumoniae* tratados eficazmente com amoxicilina/ácido clavulânico. *Tratamento e evolução:* estabelecido o diagnóstico de GEE de predomínio seroso, iniciou prednisolona (60mg/dia) com remissão sintomática ao fim de 24 horas, normalização da contagem dos eosinófilos ao 3º dia e desaparecimento da ascite e do derrame pleural no controlo ecográfico ao 6º dia de tratamento. A elevação do CA125, que se associa aos derrames serosos, também normalizou acompanhando o desaparecimento da ascite, o que atesta a sua origem benigna. Teve alta hospitalar e ao 10º. dia iniciou esquema de redução



(a)



(b)

Fig.2 - (a) Peritoneu parietal com infiltrado difuso por eosinófilos (H&Ex40). (b) serosa e muscular própria gástrica com infiltrado por eosinófilos (H&Ex40)

progressiva do corticóide até à sua descontinuação, estando assintomático e livre de recidiva aos quatro meses de seguimento.

Discussão

A GEE tem uma incidência calculada de um caso para 100000 doentes, afectando qualquer idade, manifestando-se preferencialmente na terceira e sexta década de vida, não havendo diferença significativa nas frequências por sexo³. Caracteriza-se pela infiltração por eosinófilos do tubo digestivo, de forma focal ou difusa. Qualquer localização, desde o esófago até ao recto, pode estar envolvida de forma contínua ou habitualmente saltada, sendo o antro gástrico em 63% e o duodeno em 75% dos casos³ os segmentos mais frequentemente atingidos; o atingimento multsegmentar ocorre em cerca de 15% das GEE⁴. Klein⁵ descreve três *padrões clínicos* de GEE cujas manifestações estão em relação estreita com a túnica predominantemente atingida, bem como com a área ou segmento do tubo digestivo correspondente:

(1) GEE com predomínio da doença da camada muco-

sa. É o subtipo mais frequente (cerca de metade dos casos). Talley define este subtipo pela infiltração da mucosa por eosinófilos e/ou detecção de edema da mucosa nos estudos digestivos com bário, pela ausência de infiltração da muscular e pela ausência de quadro obstrutivo intestinal ou de ascite eosinofílica. Os achados endoscópicos não são específicos para o diagnóstico e incluem uma mucosa que pode estar eritematosa, friável, nodular e ocasionalmente ulcerada ou normal, daí que as biopsias múltiplas devam ser dirigidas quer às áreas macroscopicamente normais quer às alteradas, de modo a reduzir a possibilidade de falhar o diagnóstico. Os sintomas de dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia (sem sangue, muco ou pús) e perda de peso são os mais comuns. Este grupo caracteriza-se ainda por englobar os casos mais graves de anemia ferropénica (por perda oculta de sangue nas fezes), de enteropatia perdedora de proteínas (com hipoproteinemia e eventual hipogamaglobulinemia) e de mal absorção de gorduras com esteatorreia – situações menos frequentes mas particularmente graves em crianças, traduzindo-se por atraso de crescimento; quando pesquisada podem ser ainda encontrados nas fezes cristais de Charcot-Leyden que são o resultado da cristalização de um enzima da membrana celular dos eosinófilos⁶. É também neste grupo que com mais probabilidade se encontra uma história de alergias. No entanto, antecedentes pessoais ou familiares de alergia alimentar ou outros tipos de alergia (definida como história de atopia, asma, pólipos nasais, febre dos fenos ou alergia medicamentosa) podem ser identificados em apenas 50% dos casos de GEE^{3,5}, o que desvaloriza este dado como critério de diagnóstico. As alergias alimentares mediadas por IgE podem ser rastreadas por testes epicutâneos ou por RAST⁷. Nos doentes com alergia alimentar documentada a supressão selectiva na dieta fornece um meio de tratamento que se tem revelado eficaz em alguns casos^{5,6}.

(2) *GEE com predomínio de doença da camada muscular*. É o segundo subtipo mais frequente com cerca de 40% dos casos. Definida pela documentação de obstrução intestinal completa ou incompleta e/ou infiltração eosinofílica da túnica muscular mas sem evidência de ascite eosinofílica. Neste grupo de doentes ocorre um marcado espessamento e rigidez dos segmentos atingidos do tubo digestivo. A presença de sintomas intermitentes de obstrução gástrica com estreitamento radiológico do piloro é o quadro mais frequente, logo seguido de sintomas obstrutivos do delgado, por vezes com simulação radiológica de ileíte de Crohn¹, em que há espessamento e apagamento das válvulas coniventes, áreas de estenose, ulcerações e rigidez da válvula ileocecal. A colite eosinofílica com sintomas obstrutivos é muito rara⁸, correspondendo a formas pseudotumorais do cego e cólon ascendente, e podem necessitar de cirurgia⁹. A terapêutica médica com corticóides faz regredir os sintomas obstrutivos.

(3) *GEE com predomínio de doença da serosa*. Embora

considerado na literatura internacional de língua inglesa o subtipo mais raro, com cerca de 10% dos casos^{3,9}, uma revisão dos casos publicados em Espanha mostrou que 50% dos casos cursavam com ascite eosinofílica¹⁰, uma proporção bastante superior à internacional, e Santos⁴, ao rever cinco séries, encontrou 23% de casos. Define-se pela infiltração eosinofílica do tubo digestivo com ascite eosinofílica. A ascite eosinofílica é o achado clínico distintivo que, podendo ser o único, com frequência se acompanha de sintomatologia dos outros subtipos, sobretudo da camada muscular, visto a infiltração eosinofílica ser com frequência transmural¹¹. A ascite é geralmente um exsudado (gradiente de albumina sero-ascítico < 1,1 g/dL), estéril e com uma percentagem de eosinófilos que pode ir até 95% da celularidade. Talley³ verificou que apenas a forma serosa apresentava características clínicas estatisticamente significativas que a diferenciava dos outros subtipos, nomeadamente a distensão abdominal (sintoma mais frequente), a ascite eosinofílica, uma eosinofilia periférica mais marcada e finalmente a melhor resposta ao tratamento com corticóides. Embora se desconheça o mecanismo de formação da ascite ela poderá ser resultado da inflamação do peritônio mediada pelos eosinófilos¹².

A etiologia da GEE permanece largamente desconhecida. Embora se admita uma causa alérgica, ela pode ser encontrada em apenas 50% dos casos. A associação mais forte é com história de alergia alimentar; no entanto, a sua demonstração inequívoca ocorre em <10% dos casos⁹. Talley na sua revisão encontrou uma história de intolerância ou de alergia alimentar em 52% dos doentes com o subtipo seroso, o que contrasta com os restantes subtipos onde nenhum caso foi identificado, apesar de a diferença não ser estatisticamente significativa. Klein reproduziu experimentalmente o quadro sintomático e histológico de GEE, após instilação de glúten no duodeno de um doente de 30 anos com história alérgica alimentar; no entanto, experiência similar, realizada por Leinbach e referida por Talley⁶, num doente de 23 anos com alergia alimentar documentada, falhou na demonstração de infiltração tissular eosinofílica após prova de provocação; estas situações mostram resultados diversos e podem significar mecanismos etio-patogénicos diferentes. Nos casos de história de atopia, níveis elevados de IgE e RAST teste positivo para alérgenos alimentares, o mecanismo proposto é de uma reacção de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE, cujo protótipo é a *gastroenterite eosinofílica alérgica*, particularmente frequente em crianças⁷.

A eosinofilia tissular é a característica fundamental da GEE e é condição necessária para a afirmação do seu diagnóstico. Gradualmente, os eosinófilos (Eo) têm assumido o papel central na *patogénese* da doença, graças aos recentes avanços no conhecimento do seu papel na resposta inflamatória bem como dos mecanismos que determinam a sua sobrevivência. Muitos dos estudos clínicos debru-

çam-se sobre a síndrome hipereosinofílica idiopática (SHI), tendo permitido verificar que, em aproximadamente 25% dos casos, está subjacente a produção de um clone anormal de linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2)^{13,14,15}. Os Eo possuem um manancial considerável de substâncias histotóxicas que contribuem para a iniciação e manutenção da resposta inflamatória, como sejam as proteínas granulares citotóxicas (proteína básica major, proteína catiónica eosinofílica e peroxidase eosinofílica), citocinas e mediadores lipídicos¹⁶. Estas substâncias participam na patogénese quer do SHI quer da GEE. Classicamente implicados na resposta adaptativa imune à agressão helmíntica, os Eo são reconhecidos pelo seu papel *major* na doença alérgica. São constituintes normais do tubo digestivo (mucosa) com uma relação tecido:sangue periférico de 100-500:1 e, uma vez entrados nos tecidos, é impossível migrarem, morrendo por apoptose (morte celular programada) e posterior eliminação física pelos macrófagos/sistema fagocítico mononuclear¹⁶. A sua acumulação patológica nos tecidos resulta da inibição da apoptose (resultando por isso num processo inflamatório) graças à produção excessiva de citocinas inibidoras da apoptose¹⁷ (eosinofiloetinas) como sejam a IL-3, IL-5, GM-CSF e IL-13, sendo a IL-5 de todas a mais potente e específica para os Eo. Por outro lado, as citocinas IFN- γ e TNF- α , caracteristicamente produzidas pelo subtipo de linfócitos Th1, induzem apoptose ao aumentarem a expressão do receptor *Fas* nos Eo humanos, efeito esse revertido na presença das citocinas IL-3, IL-5 e GM-CSF, as quais são produzidas pelos linfócitos Th2 (estes produzem também IL-4 e IL-13) e também, de forma autócrina, pelos Eo¹⁵. Assim, o equilíbrio entre o processo apoptótico e anti-apoptótico (*Fig. 3*) desequilibra-se no sentido da activação, desgranulação e hiperprodução de IgE (via IL-13 e IL-4) com acumulação de Eo nos processos inflamatórios em que a resposta celular T privilegia a via Th2. Esta via patogénica é suportada pelos relatos cada vez mais numerosos de proliferação monoclonal de linfócitos T produtores de citocinas com perfil Th2 com consequente síndrome hipereosinofílica^{13,15,19}. Nalguns casos comprovou-se a evolução maligna do clone para linfoma T^{13,15}.

Tal como os Eo também os mastócitos são elementos residentes do trato digestivo e a sua acumulação foi observada na GEE²⁰, contribuindo para a sobrevivência dos Eo ao sintetizarem GM-CSF¹⁶. Os corticóides exercem o seu efeito benéfico ao induzirem a apoptose, o que se demonstra nos asmáticos tratados com corticóides pelo aparecimento, na expectoração induzida, de Eo apoptóticos e macrófagos alveolares com sinais de Eo fagocitados. Paralelamente demonstrou-se a indução da apoptose dos Eo peritoneais sob acção da dexametasona, hidrocortisona e prednisolona²¹.

O diagnóstico de GEE é geralmente sugerido pela história de sintomas GI associados à presença de eosinofilia periférica, VS normal, negatividade dos exames parasitoló-

gicos das fezes e aos achados inespecíficos macroscópicos nos métodos endoscópicos. Do ponto de vista laboratorial a VS é em regra normal, como no nosso doente, ou discretamente elevada, o que poderá acontecer sobretudo nas formas mucosas⁶. Mediram-se níveis baixos de IgA, IgG e cadeias leves κ e λ e valores normais de IgM e IgE no nosso doente (encontrado também por outros⁴) o que estará em relação com envolvimento mucoso embora não objectivado no caso do delgado. A quantificação das perdas proteicas pelo intestino pode ser feita com recurso à marcação de albumina ou medindo a clearance da α_1 -antitripsina⁶.

A eosinofilia pode ter uma causa secundária (célula hematopoiética normal), primária (célula hematopoiética anormal) ou idiopática¹⁴. São inúmeras as situações patológicas que cursam com eosinofilia periférica, muitas sem eosinofilia tissular, sendo as infecções parasitárias a causa mais frequente no mundo e a atopia e reacções imunoalérgicas (rinite, dermatite atópica, fármacos) no caso dos países desenvolvidos. A associação de eosinofilia periférica com ascite eosinofílica reduz significativamente as hipóteses de diagnóstico (*Quadro 1*). O doente não fazia diálise peritoneal e não apresentava epidemiologia, clínica ou serologia que suportasse parasitose ou ruptura intraperitoneal de quisto hidático. Dos critérios de diagnóstico ressalta a necessidade de descartar quadros parasitários que possam mimetizar uma situação de GEE, situação não garantida mesmo com pesquisa exaustiva nas fezes, mucosa gástrica e duodenal, no líquido ascítico, por recurso a serologias específicas bem como ao aspirado duodenal no caso de suspeita de infecção por *Giardia* ou *Strongyloides*. Para eliminar o risco de parasitoses não diagnosticadas é prudente oferecer a todos estes doentes, e obrigatoriamente aos que tenham viajado para zonas de risco, um tratamento às cegas com anti-helmíntico (ex. mebendazol 100mg *per os* 2idx3dias consecutivos ou albendazol 400mg *per os* idx3dias), o que, ao revelar-se clinicamente ineficaz, constituirá um elemento adicional a considerar para o diagnóstico positivo da doença. O nosso doente sofreu este procedimento sem melhoria, tal como outros^{12,22}. Parasitas intestinais como o *Strongyloides stercoralis* e *Toxocara canis* podem produzir quadros clínicos que cursam com ascite eosinofílica⁶. A instituição inadvertida de corticoterapia no caso de parasitose não diagnosticada (em particular por *Strongyloide*) pode levar a situações de hiperinfecção por disseminação parasitária¹².

Tornou-se pouco provável a hipótese de neoplasia hematológica em face da ausência de anemia, trombocitopenia, VS normal e sem gamapatia monoclonal, ausência de adenopatias internas ou de hepatoesplenomegalia e sobretudo por negatividade do mielograma e biopsia osteo-medular – úteis no diagnóstico de linfoma, mastocitose sistémica e leucemia eosinofílica¹⁴. Apesar de não se ter conseguido LBA e biopsias pulmonares, uma vasculite de

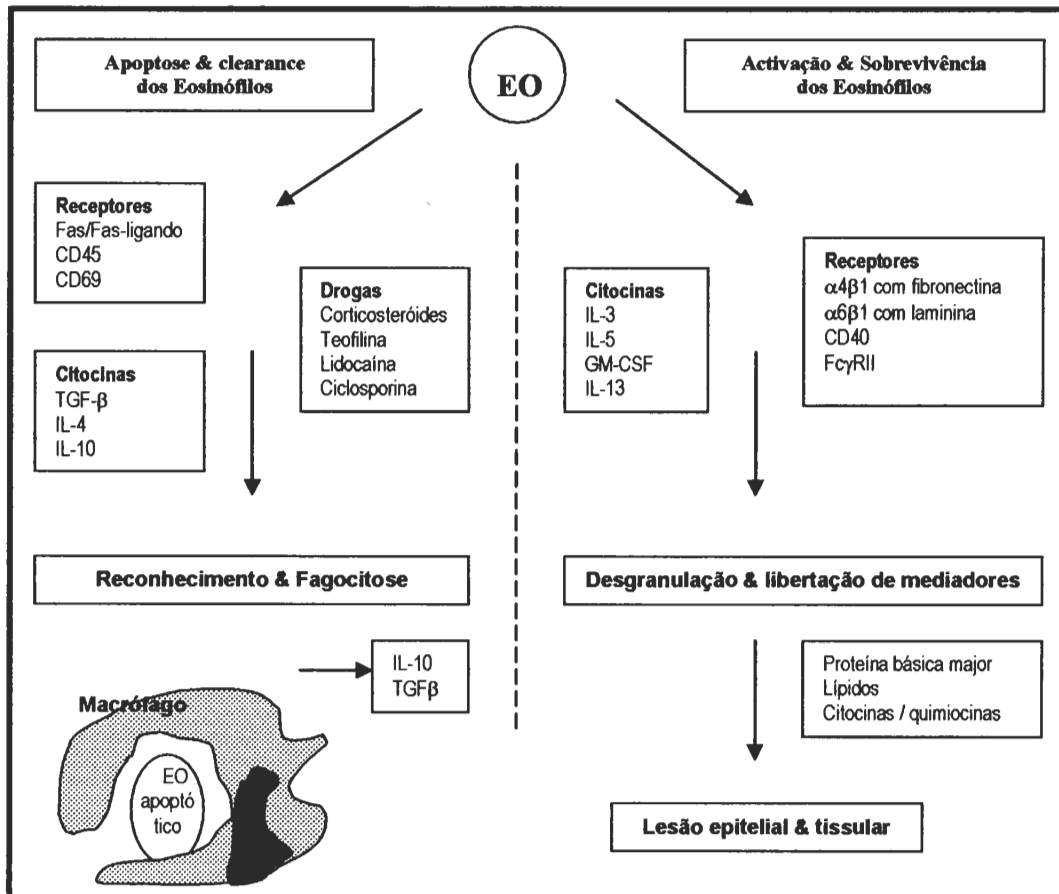


Fig. 3 - Eosinófilo: via da indução da apoptose (via anti-inflamatória) e via da activação e desgranulação (via próinflamatória). (adaptado de Walsh¹⁶)

Churg-Strauss é remota com VS e IgE normais, ANCA negativo, TAC torácica de alta resolução sem alterações e ausência de vasculite nas histologias, para além de não haver clínica de neuropatia periférica. Em face da persistência do quadro doloroso abdominal, da negatividade das biopsias da mucosa gástrica e duodenal com dúvidas na biopsia cólica e o facto de os achados na TAC abdominal apontarem para patologia do delgado não acessível aos métodos endoscópicos, optou-se pela exploração laparoscópica, para certificação da hipótese mais provável de GEE e, por outro lado, descartar a possibilidade de carcinomatose peritoneal. As formas serosa e muscular de GEE podem ser de difícil confirmação histológica, pois a mucosa pode estar poupada. Nestas situações a obtenção de biopsias transmuralis (o ideal, pois fornece-nos a informação histológica simultânea das três camadas) deve ser feita com recurso à laparoscopia (biopsia extracorporal)^{23,24}, reservando-se a laparotomia exploradora nos casos de forte suspeita de neoplasia, de persistência de sintomas obstructivos (piloro ou delgado) ou ainda na fase de apresentação inicial, como abdómen agudo, em que o diagnóstico é ainda obscuro^{8,25,26}. A laparotomia, para além de prolongar o tempo de hospitalização, acarreta complicações que

podem concorrer para o quadro abdominal, como seja a dor e o íleo paralítico²⁴. Os dados histológicos confirmaram a eosinofilia tissular. Do ponto de vista histológico não há acordo relativamente ao número de Eo considerado patológico e necessário para se afirmar o diagnóstico de GEE. A definição da intensidade do infiltrado eosinofílico na GEE tem variado de 10 a 50 Eo por campo de grande ampliação²⁰. O Quadro II sintetiza os principais *diagnósticos diferenciais* de GEE. Exceptuando o achado comum de infiltração da medula óssea por Eo maduros e reactivos, o envolvimento de órgãos extra-intestinais na GEE é raro (<3% dos casos⁴) e ocorre normalmente de forma isolada; está descrito atingimento dos gânglios mesentéricos e não mesentéricos, fígado, vesícula biliar, baço, pâncreas, bexiga, pleura e pericárdio²⁷. Os casos em que se verifica infiltração eosinofílica com disfunção de múltiplos órgãos extra-intestinais coloca um problema de diagnóstico diferencial, em particular com a síndrome hipereosinofílica idiopática. Retivemos o diagnóstico de GEE com predomínio de doença da camada serosa, por preencher os critérios de Talley.

No entanto, os sintomas asmáticos do doente poderiam estar em relação com infiltração pulmonar eosinofílica

Quadro I - Causas de ascite eosinofílica²⁹

Ruptura de quisto hidático, Infecção por <i>Strongyloides stercoralis</i> ou <i>Toxocara canis</i>
Vasculites (Churg-Strauss)
Linfoma não-Hodgkin abdominal, Carcinomatose abdominal
Gastroenterite eosinofílica, Peritonite bacteriana espontânea, Pancreatite crônica
Díálise peritoneal
Síndrome hipereosinofílica idiopática (excepcional)

que não foi possível confirmar pelas razões adiantadas e que, a sê-lo, seria um dado a favor de SHI, faltando-lhe contudo os demais critérios (ver adiante); do mesmo modo, a confirmação do envolvimento pleural (mediante toracocentese diagnóstica) não foi feita pela escassa quantidade de líquido e por não colocar problemas em termos de critérios face aos relatos prévios que associam derrame pleural e GEE³.

A *síndrome hipereosinofílica idiopática* é um grupo de doenças de causa desconhecida caracterizado pela produção e acumulação excessiva de Eo associado a infiltração, lesão e disfunção de vários órgãos-alvo. Os critérios de diagnóstico^{18,14} incluem (1) persistência de eosinofilia periférica >1500/μL por mais de 6 meses, (2) exclusão de causas secundárias ou primárias de eosinofilia e (3) infiltração tissular por Eo com presença de sinais e sintomas de disfunção de órgão. Classicamente descrevem-se duas variantes clínico-biológicas de SHI^{15,22}: (1) tipo “mieloproliferativo”, que associa esplenomegalia, níveis elevados de vitamina B12, anomalias da fosfatase alcalina leucocitária e anomalias citogenéticas - é o de pior prognóstico, pois responde mal aos corticóides e apresenta complicações cardíacas graves; (2) tipo “alérgico” (mas sem alergia documentada - critério de exclusão) em que estão ausentes as características atrás descritas, de bom prognóstico ao associar níveis elevados de IgE, hipergamaglobulinemia policlonal, manifestações clínicas predominantemente restringidas à pele (urticária, eczema, prurido), sem atingimento significativo de órgãos internos, e boa resposta aos corticóides. O SHI ocorre preferencialmente em homens (80% dos casos) de meia idade, sendo os órgãos mais frequentemente atingidos o pulmão e pleura (infiltrados pulmonares e derrame pleural, sem hiperreatividade brônquica, i.e., estes doentes não têm asma alérgica), fígado e baço (hepato-esplenomegalia em 30-80% dos casos), tubo digestivo, gânglios, SNC e coração (50% dos casos)¹⁹. Febre, anemia e contagem de Eo > 50000/μL ocorrem em mais de metade dos doentes. As manifestações clínicas com implicações prognósticas são dominadas pelos sinais e sintomas de

Quadro II - Causas de eosinofilia tissular no diagnóstico diferencial de GEE⁴

Doenças parasitárias invasivas Echinococcus, Filaria, Toxocara, Schistosoma, Fasciolopsis, Strongyloides, Ancylostoma, Trichinella, Ascaris, Anisakis, Fasciola hepatica, Giardia lamblia
Doenças alérgicas Edema angioneurótico, Alergia alimentar
Doenças sistémicas Vasculites: Churg-Strauss, poliarterite nodosa Conectivites: esclerose sistémica, dermatomiosite e polimiosite, síndrome mialgia-eosinofilia, artrite reumatóide Outras: síndrome hipereosinofílica, mastocitose, histiocitose X
Neoplasias malignas Neoplasia maligna primária ou metastisada (adenocarcinoma gástrico) Linfoma com infiltração GI
Doenças digestivas Doença inflamatória intestinal, Doença celíaca
Reacções a drogas e outros Sais de ouro, azatioprina, Défice de selénio e vitamina E
Pólipo fibróide inflamatório

disfunção neurológica (confusão, delírio, demência, coma, AVC, polineuropatia) e cardíaca, sendo a fibrose endomiocárdica e valvular com conseqüente miocardiopatia restritiva, insuficiência cardíaca, doença valvular (sobretudo regurgitação mitral por ruptura de cordas), defeitos de condução, arritmias e fenómenos tromboembólicos, as complicações cardíacas mais temidas²²; o atingimento cardíaco confere um mau prognóstico com uma sobrevida média aproximada de 9 meses sem tratamento¹⁹. Este consta de corticosteróides, hidroxiureia e IFNα, melhorando significativamente o prognóstico com sobrevida média de 70% aos 5 anos^{14,19}. No SHI o envolvimento digestivo ocorre numa minoria de casos, variando de 14 a 53%²⁸ e as manifestações clínicas GI podem ser em tudo idênticas às da GEE tal como os achados histológicos, exceptuando a ascite que é muito rara no SHI e, em regra, secundária ao atingimento cardíaco ou a uma síndrome de Budd-Chiari²². Há autores (sobretudo franceses) que consideram a GEE a forma digestiva isolada de SHI e que a objectivação adicional do atingimento de um órgão extra-intestinal levaria então à reclassificação numa forma clássica de SHI²². Bauer relata o caso de um diagnóstico de SHI que evoluiu, passados anos, para uma forma mucosa de GEE com desaparecimento de eosinofilia tissular extra-intestinal; complementa o relato com a demonstração da proliferação

clonal de linfócitos T subtipo Th2 quer na mucosa quer no sangue periférico¹⁹. A maioria dos autores considera no entanto que a GEE é um processo diferente do SHI²⁹ (*Quadro III*) tendo em conta a forma sistémica deste em contraponto à forma localizada daquela, não argumentando no entanto sobre as formas de apresentação “pouco localizadas” de algumas GEE com envolvimento de órgãos extra-intestinais. Por isso, há autores que conceptualizam a infiltração eosinofílica GI como um *continuum* em que num extremo estará o pólipo fibróide inflamatório (também conhecido por granuloma eosinofílico submucoso, ou gastroenterite eosinofílica localizada) e no outro o SHI com infiltração GI, passando por uma situação intermédia representada pela GEE. Estas considerações são meramente especulativas até se elucidar cabalmente a etiopatogenia das diferentes situações de hipereosinofilia tissular.

Os corticóides são a base do *tratamento* da GEE. O nosso doente respondeu à corticoterapia clínica e laboratorialmente de forma rápida e completa, o que permitiu a sua descontinuação às 4 semanas de tratamento. O facto de o episódio abdominal 2 anos antes ter remetido espontaneamente contribuiu também para a opção tomada. Embora não haja até à data ensaios terapêuticos controlados, calcula-se uma resposta favorável em mais de 90% dos doentes. Nas formas serosas com ascite a resposta é rápida e invariável. O esquema proposto usa prednisolona 40mg/dia no início do tratamento e nas recaídas, esperando-se uma resposta clínica ao fim de 7 a 14 dias⁶. A duração do tratamento é desconhecida. Após a obtenção da resposta clínica deve iniciar-se desmame progressivo e somos de opinião que se deve tentar a descontinuação. Há descrição de tratamento de curta duração com reinstituição intermitente da terapêutica no caso de recidivas. Se as recidivas forem frequentes ou ocorrer recrudescimento sintomático durante o desmame pode optar-se por corticoterapia em doses baixas com 5-10mg/dia de prednisolona. No intuito de poupar corticóides ou no caso de a terapêutica de manutenção requerer doses altas de corticóides deverá ser tentado o uso de agentes imunossuppressores, mas a sua eficácia permanece largamente desconhecida estando proposto o uso de azatioprina ou ciclosporina A. Nos casos de doença mucosa com documentação de alergia alimentar recomenda-se a evicção na dieta da fonte alergénica: os benefícios são em regra temporários⁶, requerendo corticoterapia *a posteriori*. O uso de fármacos inibidores da desgranulação dos mastócitos como o cetotifeno e o cromoglicato de sódio foram usados em doentes com doenças alérgicas mas com benefício limitado, e o seu uso é controverso^{20,30,31}. A cirurgia como opção terapêutica deve ser desencorajada, porque muitas vezes, não resolve o quadro sintomático e, sobretudo, pela alta taxa de recidivas. Naylor na sua revisão de 220 casos⁹ encontrou 44% de intervenções cirúrgicas (ressecção do segmento intestinal atingido) em que 13% mantinham queixas no pós-operatório precoce e 45% no seguimento posterior. A taxa

Quadro III - Critérios diagnósticos de SHI e de GEE¹⁹

SHI	GEE
Eosinofilia periférica >1500/ μ L por mais de 6 meses	Sintomas GI
Eosinofilia medular	Infiltração eosinofílica de uma ou mais áreas do tubo digestivo
Infiltração eosinofílica com disfunção multi-órgão	Ausência ou envolvimento mínimo de órgãos extra-intestinais
Exclusão de alergia, parasitose, neoplasia, conectivite e vasculite	Exclusão de parasitose Presença frequente de terreno alérgico
Prognóstico desfavorável com envolvimento cardíaco	Prognóstico favorável

de recidivas foi de 67%, quando aplicado isoladamente o método cirúrgico, e de 25%, se associado a corticosteróides. Com frequência as recidivas interessavam várias áreas do intestino. Do exposto a cirurgia está apenas indicada em casos raros refractários à terapêutica médica, na obstrução aguda ou perfuração. Há um relato de úlceras gástricas, uma delas gigante, refractária a 12 semanas de corticoterapia obrigando a gastrectomia subtotal com Billroth II²⁰ e vários relatos de laparotomias exploradoras por sintomas obstrutivos (abdómen agudo)^{1,25,26}.

O *prognóstico* de GEE é excelente quando tratada correctamente. A mortalidade é excepcional e decorre geralmente das complicações inerentes aos actos cirúrgicos²⁷.

Em resumo, o diagnóstico de GEE deve colocar-se em doente com sintomas GI inexplicados ou recidivantes, incluindo a síndrome dolorosa abdominal aguda, a que se associa eosinofilia periférica e VS normal ou discretamente elevada.

Agradecimentos: Ao Dr. Miguel Coelho (laparoscopia diagnóstica) e à Dra M^a Fernanda Cunha (Anatomia Patológica), ambos do Hospital Santo André – Leiria.

Bibliografia

1. Shweiki E, West JC, Klena JW et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass – a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3644-3645.
2. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanal von Standpunkt des Chirurgen aus. *Arch Klin Chir* 1937;188 :36-64.
3. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58.
4. Santos J, Junquera F, Torres I et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as ascites and splenomegaly. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:675-678.

5. Klein NC, Hargrove L, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
6. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. In Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edition. Edited by Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Philadelphia: WB Saunders 1998: 1679-1688.
7. Sampson HA. Food allergies. In Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edition. Edited by Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1688-1696.
8. Cerezo ER, Platero JM, Dominguez EG et al. Comments to a report: Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass: review literature and our own experience. *Letter. Am J Gastroenterol* 2000;95:3655-3656.
9. Naylor AR. Eosinophilic gastroenteritis. *Scott Med J* 1990;35:163-165.
10. Ruiz Montes F, Reñé Espinet JM, Rubio Caballero M. Gastroenteritis eosinofílica. Revisión de los casos publicados en España y comparación con la literatura extranjera. *Rev Esp Enf Digest* 1992;81:270-279.
11. Sequeira C, Gregório C, Ramalheiro A et al. Gastroenterite eosinofílica. *Jornal Português de Gastroenterologia* 2000;7:234-237.
12. Kuri K, Lee M. Eosinophilic gastroenteritis manifesting with ascites. *South Med J* 1994;87:956-957.
13. Simon H-U, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341:1112-20.
14. Bain B. Eosinophilia – idiopathic or not? Editorial. *N Engl J Med* 1999;341:1141-1143.
15. Roufosse F, Schandené L, Sibille C et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:540-548.
16. Walsh GM. Eosinophil apoptosis: mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. Review. *Br J Haematol* 2000;111:61-67.
17. Simon H-U, Yousefi S, Schapowal A et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158:3902-3908.
18. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;79:3101-3109.
19. Bauer S, Schaub N, Dommann-Scherrer CC et al. Long-term outcome of idiopathic hypereosinophilic syndrome - transition to eosinophilic gastroenteritis and clonal expansion of T-cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:181-185.
20. Kristopaitis T, Neghme C, Yong SL et al. Giant antral ulcer: a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis-case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1205-1208.
21. Nittoh T, Fujimori H, Kozumi Y et al. Effects of glucocorticoids on apoptosis of infiltrated eosinophils and neutrophils in rats. *European Journal of Pharmacology* 1998;354:73-81.
22. Levesque H, Élie-Légrand MC, Thorel JM et al. Syndrome hyperéosinophilique idiopathique à manifestations digestives prédominantes ou gastroentérite à éosinophiles ? A propos de deux observations. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ;14 :586-588.
23. Rodriguez HE, Djohan RS, Cahill WJ et al. Laparoscopic diagnosis of eosinophilic gastroenteritis. *J S Laparoscop Surg* 1998;2:181-184.
24. Vara-Thorbeck C, Toscano-Mendez RJ, Osorio D. Eosinophilic gastroenteritis: diagnostic laparoscopy. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 1997;7:66-69.
25. Sanchez-Recasens MA, Mallafre PP, Giner M. Abdomen agudo por gastroenteritis eosinofílica. *Rev Esp Enf Digest* 1992;82:441-442.
26. Miguel Velasco JE, Aguinaga Manzanos MV, González Sánchez JA et al. Abdomen agudo por gastroenteritis eosinofílica. Estudio de dos casos. *Rev Esp Enf Digest* 1991;80:204-206.
27. Martinez Albaladejo M, Alguacil Garcia G, Gonzalez Pina B et al. Gastroenteritis eosinofílica, a propósito de un nuevo caso. *An Med Intern (Madrid)* 1997;14:187-189.
28. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
29. Sanchez Fayos MP, Miranda R, Rendo L et al. Eosinofilia y ascitis como expresión de una forma subserosa de gastroenteritis eosinofílica. *Rev Clin Esp* 1992;191:30-34.
30. Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM et al. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991;90:310-314.
31. Di Gioacchino X, Pizzicarella G, Fini N et al. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990;45:161-16