

Eosinofilia de causa pouco comum

Augusto Barros*, João José**, Luís Freitas**,
Caldeira Ferreira***, Edward Maul***, Fer-
nando Drumond Borges****

Resumo

A leucocitose eosinófila é uma manifestação pouco comum dos tumores sólidos. Os autores apresentam o caso clínico dum doente do sexo masculino, 78 anos, internado por astenia, adinamia, anorexia, emagrecimento, febre, sudorese nocturna e hepatomegalia com cerca de 2 semanas de evolução. Analiticamente, salientam, à data de admissão, uma leucocitose de 111700/mm³ com 58800 eosinófilos/mm³. A ecotomografia e a Tomografia Computorizada (TC) abdominais mostraram uma massa hepática com 8x7 cm de diâmetro, cuja biópsia mostrou metástases de um adenocarcinoma de origem não determinada. Posteriormente, a colonoscopia identificou uma lesão estenosante do terço médio do cólon transverso que correspondia a um adenocarcinoma bem diferenciado. Na revisão bibliográfica que efectuámos, só dois casos de tumores sólidos do cólon evidenciaram valores tão elevados de eosinofilia periférica - superiores a 30000/mm³, facto que demonstra bem a raridade desta forma de apresentação.

Palavras chave: eosinofilia, neoplasia, parasitose.

Abstract

Blood eosinophilia is an uncommon manifestation of solid tumors. The authors report a case of a previously healthy 78-year-old white male, admitted to our department with a two week history of fatigue, weakness, anorexia, weight loss, fever, night sweating and hepatomegaly. The leukocyte count was 111700/mm³ with 58830/mm³ eosinophils. Abdominal ultrasound and computerized tomography scan showed a hepatic mass with

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
** Assistente Hospitalar de Medicina Interna
*** Chefe de Serviço de Medicina Interna
**** Director de Serviço
Serviço de Medicina II e Unidade de Cuidados Intensivos
Polivalente do Centro Hospitalar do Funchal

8x7 cm. Guided percutaneous needle biopsy of the liver showed metastasis of adenocarcinoma of unknown origin. Flexible colonoscopy showed a stenosing lesion of the mid-portion of the transverse colon and biopsy revealed a well differentiated adenocarcinoma of the colon. A review of the literature reports only two cases of colon cancer with more than 30000 eosinophils/mm³.

Key words: eosinophilia, neoplasms, parasitic diseases.

Introdução

A eosinofilia pode ser encontrada em numerosas situações, entre as quais se destacam as doenças alérgicas, as infestações parasitárias, em particular por helmintas, as doenças do conectivo, as doenças da pele tais como as dermatites herpetiformes, o pênfigus ou a micose fungóide, e a síndrome de Löeffler^{1,2,3}. Menos frequentemente, a eosinofilia pode acompanhar doenças malignas, sobretudo hematológicas. A hipereosinofilia sanguínea é extremamente rara no decurso das neoplasias sólidas^{4,5}. Foi esta a razão que nos levou a publicar o presente caso clínico.

Caso clínico

F.J.P.C.M., 78 anos, sexo masculino, raça caucasiana, pintor artístico, sem antecedentes patológicos conhecidos, internado em Setembro de 1993 por astenia, adinamia, anorexia, emagrecimento não quantificado, febre e sudorese nocturna com duas semanas de evolução. Negava queixas referentes ao aparelho cardiovascular, respiratório, digestivo, osteoarticular e ao sistema nervoso. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. Ao exame objectivo, de positivo salientava-se apenas uma hepatomegalia dura, 4 cm abaixo do bordo costal, sem circulação colateral venosa superficial e sem esplenomegalia. Ausência de adenomegalias generalizadas.

Analiticamente, destacava-se, à data de admissão, uma leucocitose de 111700/mm³, hipereosinofilia de 58830/mm³, taxa de protrombina de 56%, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e γ -GT elevadas (Quadro I).

A telerradiografia do tórax em postero-anterior e perfil direito não mostrava alterações. A ecotomografia e a TC abdominais confirmaram a hepatomegalia e mostraram uma massa com 8x7x6 cm de diâmetro, ocupando o lobo direito hepático (Fig. 1).

Perante este quadro clínico, admitiu-se como hipótese diagnóstica mais provável um abscesso hepático pelo que, após biópsia hepática dirigida e colheita de produtos biológicos para análise ulterior, foi instituída terapêutica com ampicilina, metronidazol e netilmicina. Entretanto, a pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes foi negativa. O exame bacteriológico e histológico do material colhido por biópsia hepática aspirativa dirigida por TC, assim como as serologias para Echinococcus, Fasciola

hepática, *Schistosoma* e *Toxocara canis*, foram negativas. O exame histológico do material colhido na segunda biópsia hepática, agora com agulha de Menghini, mostrou metástases de adenocarcinoma de origem não determinada. Face a estes resultados, foram solicitados os dosamentos dos marcadores tumorais, que se encontravam dentro dos parâmetros normais (Quadro II). Uma colonoscopia efectuada já na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) mostrou uma lesão estenosante do 1/3 médio do cólon transverso e cuja biópsia mostrou tratar-se de um adenocarcinoma bem diferenciado.

Com a terapêutica instituída não se verificou melhoria do quadro clínico. Pelo contrário, ao 6º dia de internamento associa-se dispneia em repouso e ortopneia de agravamento progressivo. Onze dias após a admissão, é transferido para a UCIP por necessidade de prótese ventilatória, vindo a falecer um mês depois em insuficiência cardíaca.

Discussão

O eosinófilo é uma célula polinuclear que se caracteriza pela presença de granulações citoplasmáticas que co-

ram positivamente pela eosina. A sua função principal é a de célula secretora, embora também possa actuar como macrófago^{1,6}. O seu número pode estar aumentado em situações as mais diversas (Quadro III)². Habitualmente define-se hipereosinofilia como um número de eosinófilos superior a $0,5 \times 10^9/L$ ^{1,2}.

As doenças alérgicas são a causa mais frequente de hipereosinofilia, sobretudo as que cursam com envolvimento pulmonar ou, ainda, as secundárias ao uso de drogas como as penicilinas, a clorpromazina, os sais de ouro ou a rifampicina. Uma história clínica bem elaborada é, na maior parte dos casos, diagnóstica. Laboratorialmente, as hipereosinofilias são moderadas (inferiores a $10^9/L$) e acompanham-se habitualmente de IgEs séricas totais e/ou específicas elevadas². No caso em discussão, não existia história familiar e/ou pessoal de atopias, a telerradiografia de tórax em postero-anterior e perfil não mostrava infiltrados e a taxa de IgE sérica total estava dentro dos parâmetros normais.

As parasitoses também são uma causa importante de hipereosinofilia, em particular as que se acompanham de invasão tissular por oposição aos parasitas intraluminais que habitualmente se acompanham de eosinofilias moderadas^{2,6,7}. São quase sempre secundárias a infestações por helmintas, citando-se como exemplos mais significativos a *Fasciola hepática*, o *Áscaris lumbricoides*, a *Toxocara canis*, a *Trichinella spiralis* e a *Schistosomíase*. Embora cursando com eosinofilias menos acentuadas, a *Hidatidose* também tem de ser considerada no diagnóstico diferencial das eosinofilias de etiologia parasitária. Aqui, assume importância particular a história de visitas a zonas endémicas e os hábitos alimentares². No caso vertente, apesar da inexistência de epidemiologia sugestiva, o quadro clínico associado às imagens evidenciadas pela ecotomografia e TC abdominais, sugeriam tratar-se de um abscesso hepático, dum quisto hidático ou, menos provavelmente, de um processo neoplásico secundário ou primitivo do fígado. O conhecimento ulterior das serologias

Quadro I Exames laboratoriais à data da admissão		
		Unidades
Eritrócitos	4630000	mm ³
Hemoglobina	13,8	mg/dl
Hematócrito	40,6	%
VGM	87,6	fL
Leucócitos	111700	mm ³
Neutrófilos	46620	mm ³
Linfócitos	4030	mm ³
Monócitos	2220	mm ³
Eosinófilos	58830	mm ³
Plaquetas	246000	mm ³
Taxa de Protrombina	56%	%
VS	24 mm	1ª hora
Fosfatase Alcalina	254	30-90 U/L
TGP	8	0-25 U/L
TGO	18	0-29 U/L
γ-GT	207	5-38 U/L
DHL	495	160-320 U/L
CPK	26	15-130 U/L

Quadro II Marcadores Tumorais			
		Normal	Units
Fosfatase Ácida Prostática	2,9	< 3,2	mg/L
Antígeno Específico da Próstata	0,8	< 2,5	mg/L
β-HCG	< 2,0	< 5	mU/ml
Antígeno Carcinoembrionário	1,87	0-4,9	ng/ml
α-Fetoproteína	2,92	1,7-11,8	ng/ml
CA-19.9	< 2,0	< 37	U/ml
CA-125	23	< 35	U/ml
CA-15.3	12,7	7,3-19,3	U/ml

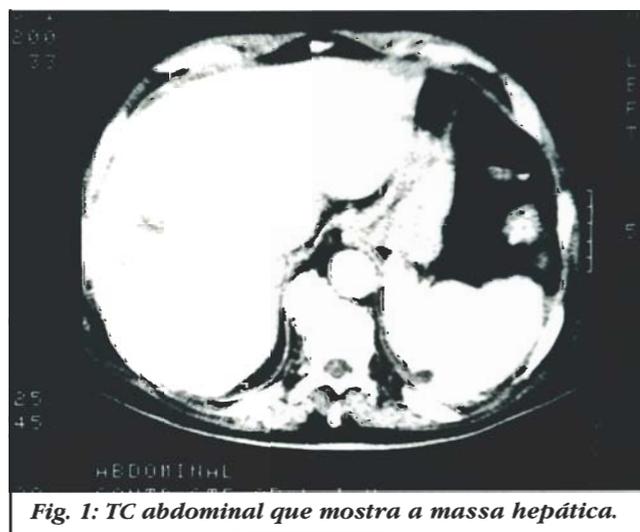


Fig. 1: TC abdominal que mostra a massa hepática.

para os parasitas mais comuns em Portugal entretanto solicitadas afastou a hipótese de se tratar de uma parasitose. Por outro lado, a biópsia hepática mostrou metástases de um adenocarcinoma de origem não determinada.

Cerca de 0,5% das neoplasias malignas acompanham-se de eosinofilia sanguínea, sobretudo as de origem hematológica ^{3,4,8} tais como as leucemias, os linfomas, em particular a doença de Hodgkin, linfomas de células T e a linfadenopatia angioimunoblástica ^{2,9}. Embora se apresentem frequentemente com eosinofilias maciças e com formas imaturas no sangue periférico, o diagnóstico definitivo destas situações é muitas vezes difícil, mesmo recorrendo aos estudos citogenéticos ². Também têm sido descritos com alguma frequência casos de hipereosinofilia sanguínea nas doenças mieloproliferativas associadas à quimioterapia, em casos de radioterapia ou secundárias ao uso da interleukina-2 ^{3,9,10}.

As hipereosinofilias sanguíneas associadas aos tumores sólidos são extremamente raras e, na maior parte dos casos, trata-se de tumores epiteliais secretores de mucina, destacando-se os carcinomas brônquicos, os adenocarcinomas gástricos, pancreáticos, colo do útero e do cólon como os mais frequentes ^{1,2,4}. A sua patogénese mantém-se controversa, admitindo-se várias hipóteses para a sua origem, tais como a libertação de uma substância resultante da necrose do tumor, metastização à medula óssea ou um reflexo vagal ^{1,2,3}. Contudo, a hipótese mais fundamentada e aceite na literatura é a da produção de um factor estimulador de colónias de eosinófilos ^{1,3,4,11}. A sua

presença é um sinal de mau prognóstico reflectindo, provavelmente, extensão e/ou disseminação do tumor primitivo ^{1,2,3,5}. Numa série publicada por Viola em 1972, dos 46 doentes com carcinomas associados a hipereosinofilias sanguíneas, 83% apresentavam metástases ganglionares e/ou hepáticas ¹². Pelo contrário, a presença de eosinofilia peri-tumoral sem eosinofilia sanguínea seria um factor de bom prognóstico, sobretudo nos tumores do recto e do cólon ^{1,2,5}.

No caso em discussão, tratava-se de um doente com uma hipereosinofilia maciça e metástases hepáticas. A colonoscopia permitiu identificar a neoplasia primitiva. Na bibliografia que consultámos, apenas 2 casos de eosinofilias sanguíneas com valores superiores a 30000/mm³ foram associados a carcinomas do cólon ⁵. À medida que o tumor progride, muitos destes doentes desenvolvem fibrose endomiocárdica, factor que contribui para a causa de morte. A doença endomiocárdica eosinofílica é reconhecida nas parasitoses que cursam com eosinofilias maciças e desenvolve-se em cerca de 30% dos doentes com tumores associados a hipereosinofilia ¹³. No caso presente, o aparecimento de uma insuficiência cardíaca grave poderá estar relacionado com um processo de fibrose endomiocárdica. Lamentavelmente, esta hipótese não foi confirmada por recusa da família em autorizar a necrópsia.

Apesar da sua raridade, os autores concluem pela necessidade de considerar os tumores sólidos no diagnóstico diferencial das síndromas hipereosinofílicas, de que é bem elucidativo o caso presente.

Quadro III
Causas de eosinofilia

<p>ALÉRGICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma • Rinites • Aspergilose pulmonar • Reacções e drogas <p>PARASITOSSES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strongyloidose • Triquinose • Schistosomiase • Filaríase • Toxocaríose <p>DOENÇAS DA PELE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etiologia alérgica (drogas, dermatites atópicas...) • Pênfigus 	<p>DOENÇAS DO CONECTIVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatóide • Periarterite nodosa • Vasculite sistémica necrosante • Fasceíte eosinofílica <p>NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfomas • Leucemias <p>TUMORES SÓLIDOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metástases de neoplasias secretoras de muco <p>SÍNDROMAS HIPEREOSINOFÍLICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hipereosinofílica idiopática • Leucemia eosinofílica • Síndrome de Löffler
---	---

Adaptado de Shurin SB. Pathologic states associated with activation of eosinophils(6).

Bibliografía

1. Oliver J M, Bacq Y, Gruel Y, Constans T. Éosinophilie sanguine et tumorale associées aux cancers non hématopoïétiques: étiologie, pronostic et physiopathologie. *Ann Med Interne* 1987; 138 (8): 641-644.
2. Prin L. Éosinophilie. Orientation diagnostique. *Rev Pract* 1994; 44 (2): 240-246.
3. Kodama T, Takada K, Kameya T, Shimusato Y, Tsuchiya R, Okabe, T. "Large cell carcinoma of the lung associated with marked eosinophilia - Case report". *Cancer* 1984; 54 (10): 2313-2317.
4. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA, Bendigo LL. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factor(s) in two patients. *Cancer* 1991; 68(3): 543-548.
5. Vignes S, Lebrun B, Chetrit B, Lesur G, Dupont C, Rouveix E, Got C, Dorra M. Hypereosinophilie majeure revelant un cancer colique. *Press Méd.* 1992; 21 (12): 583.
6. Shurin S B. Pathologic states associated with activation of eosinophils and with eosinophilia. *Hematol Oncol Clin of North Am*, 1988; 2 (1): 171-179.
7. Fauci A S, Harley J B, Robrets W C, Ferrans V J, Gralnick H R, Bjornson B H. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *Ann Int Med*, 1982; 97:78-92.
8. Watanabe K, Shinbo T, Kojima M, Naito M, Tanahashi N, Nara M. B-cell lymphoma associated with eosinophilia. *Cancer* 1989; 64(8): 1682-1685.
9. Vukelja SJ, Weiss RB, Perry DJ, Longo DL. Eosinophilia associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1988; 62(8): 1527-1530.
10. Huland E, Huland H. Tumor-associated eosinophilia in interleukin-2-treated patients: evidence of toxic eosinophil degranulation on bladder cancer cells. *Journal Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118(6): 463-467.
11. Balducci L, Chapman SW, Little DD, Hardy CL. Paraneoplastic eosinophilia. Report of a case with in vitro studies of hemopoiesis. *Cancer* 1989; 64(11): 2250-2253.
12. Viola M V, Chung F D B, Mukhopadyhay M G. Eosinophilia and metastatic carcinoma. *Med Ann D C* 1972; 41: 1-3.
13. Remacle P, Bruart J, Henneghien C. Bronchial cancer and hypereosinophilia. *Eur Respir J* 1988; 1(2): 191-192.