

Bronquite eosinofílica em criança de 9 anos

Eosinophilic bronchitis in a 9-year-old child

Data de recepção / Received in: 19/10/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 02/12/2009

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (2): 175-182

Francisco Muñoz López

Ex-Chefe do Departamento de Imunoalergia / Former Chief of Department of Immunology

Hospital Clínic – San Joan de Déu

Faculdade de Medicina, Universidade de Barcelona, Espanha / Faculty of Medicine, Barcelona University, Spain

RESUMO

Introdução: A tosse crónica ou persistente é um sintoma comum a diversas doenças, tornando-se necessário o estudo da sua etiopatogenia antes de iniciar tratamento sintomático ou empírico. **Caso clínico:** Criança de 9 anos de idade, sexo masculino, antecedentes pessoais de sinusite maxilar aos 5 anos de idade, que apresenta quadro de tosse inicialmente esporádica mas de agravamento progressivo, sem outros sintomas associados (dispneia, sibilância). Exame físico normal. Exames complementares de diagnóstico: radiografia dos seios perinasais normal; espirometria com diminuição do FEF_{25-75} ; óxido nítrico no ar exalado (FeNO) elevado. Prova de broncodilatação e prova de metacolina normais. Estudo alergológico: eosinofilia periférica e IgE sérica total elevada; testes cutâneos e IgE específicas positivas para ácaros. Com estes dados, estabeleceu-se o diagnóstico de bronquite eosinofílica. Inicia-se tratamento com montelucaste, budesonido inalado e imunoterapia específica para ácaros. Após 5 meses de tratamento, verifica-se o desaparecimento da tosse, a normalização das alterações espirométricas e a diminuição do FeNO. **Conclusão:** O diagnóstico desta entidade apoia-se na ausência de sinais clínicos ou funcionais de broncolabilidade e eosinofilia num doente atópico.

Palavras-chave: Asma, bronquite eosinofílica, hiperreactividade brônquica, FEF_{25-75} , óxido nítrico exalado, tosse.

ABSTRACT

Introduction: Chronic or persistent cough is a symptom common to different diseases. Its aetiology should be investigated before starting symptomatic or empirical treatment. **Case report:** A 9-year-old male with a history of maxillary sinusitis at the age of 5 years, started with sporadic and progressive cough, without any other symptoms (dyspnoea, wheezing). Physical examination was normal. Spirometry revealed reduced FEF_{25-75} values and high levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO). Bronchodilator and methacholine tests, as well as perinasal sinuses X-rays, were normal. Allergological study: peripheral eosinophilia and high total serum IgE; skin-prick tests and specific IgE were positive to dust mites. With these results the diagnosis of eosinophilic bronchitis was established. A course of treatment with montelukast, inhaled budesonide and specific immunotherapy was begun and, five months later, the cough had disappeared, the FEF_{25-75} normalized and FeNO levels lowered. **Conclusion:** This diagnosis is supported by the absence of clinical or functional signs of broncholability and eosinophilia in an atopic patient.

Key-words: Asthma, bronchial hyperreactivity, cough, eosinophilic bronchitis, exhaled nitric oxide, small-airways.

INTRODUÇÃO

A tosse crónica é um sintoma comum a diversas patologias do aparelho respiratório. Antes de se iniciar um tratamento, apenas sintomático ou com base na frequência de uma determinada patologia, dever-se-á efectuar um correcto diagnóstico diferencial. Barbi e Luengo¹ recordam que a maioria das crianças que só tem tosse não tem asma, ao contrário do tão difundido conceito de “tosse como equivalente asmático”. Estes autores insistem no diagnóstico errado de asma, ao demonstrar tanto a ausência de sinais típicos de inflamação-asma, como pela falta de resposta ao tratamento com corticóides, tão preconizado em crianças com tosse. Estes autores referem-se sobretudo à tosse causada por sinusite, mas os seus comentários são aplicáveis a todos os casos clínicos de tosse crónica. Apresenta-se o caso de uma criança com tosse seca, não produtiva, como única sintomatologia.

CASO CLÍNICO

Criança de 9 anos, sexo masculino, que desde há vários meses apresenta tosse seca esporádica, não produtiva e

INTRODUCTION

Chronic cough is a symptom common to different respiratory diseases. Before starting treatment based on the symptoms or on the frequency of any pathologic condition, a correct differential diagnosis should be made. Barbi and Luengo¹ remind us that the majority of children with cough as a sole symptom do not have asthma, unlike the well-known concept of ‘cough-variant asthma’. These authors claim that asthma is incorrectly diagnosed, by showing a lack of typical signs of inflammation/asthma and absence of response to treatment with corticosteroids, usually prescribed for children with cough. These authors mainly describe cough caused by sinusitis, but their comments apply to all clinical cases of chronic cough.

We present the case of a child with dry, unproductive cough without any other symptoms.

CASE REPORT

A nine-year-old male had progressively increasing and intensifying, initially sporadic, dry, unproductive cough

de predomínio nocturno, cuja frequência e intensidade foram aumentando progressivamente. A tosse nunca foi acompanhada de dificuldade respiratória ou sibilância. O menino pratica desporto, que apenas ocasionalmente desencadeia tosse.

Antecedentes pessoais: sinusite maxilar aos 5 anos, com boa evolução clínica sob tratamento antibiótico. Sem outros antecedentes relevantes.

Antecedentes familiares: pai com asma alérgica.

Exame objectivo: altura 146 cm, peso 32 kg. Bom estado geral, sem obstrução nasal, orofaringe sem alterações relevantes. Tórax: inspecção e auscultação normais.

Exame radiológico: radiografia de seios perinasais normal.

Estudo alergológico: eosinófilos no sangue periférico: 8,9% (605 células/ μ l); testes de sensibilidade cutânea por picada: *Dermatophagoides pteronyssinus* 3⁺, *Dermatophagoides farinae* 3⁺, *Tyrophagus* 2⁺, epitélio de cão 2⁺. IgE sérica total 862UI/ml; IgE específica para *D. pteronyssinus* >100KU/L, *D. farinae* 98KU/L.

Espirometria com FEF₂₅₋₇₅ diminuído (63%), restantes parâmetros dentro dos limites da normalidade. Prova de

mainly at night, for several months. The cough was not accompanied by dyspnoea or wheeze. The child played sports, which only occasionally triggered cough. He had a history of maxillary sinusitis, at the age of five, which had good clinical evolution with antibiotic therapy, and no other symptoms. His father had allergic asthma.

The child's height was 146 cm and his weight 32 kg. He was in good general health, with no nasal obstruction and no relevant abnormalities of the oropharynx. Chest inspection and auscultation were normal; X-ray revealed normal perinasal sinuses.

The allergological work-up revealed blood eosinophilia: 8.9% (605 cells/ μ l). Skin prick tests were performed to *Dermatophagoides pteronyssinus* 3⁺, *Dermatophagoides farinae* 3⁺, *Tyrophagus* 2⁺ and dog dander 2⁺. Total serum IgE was 862UI/ml; specific IgE to *D. pteronyssinus* > 100KU/L and *D. farinae* 98KU/L.

Spirometry showed reduced FEF₂₅₋₇₅ (63%), with the remaining parameters within normal values. Bronchodilator test with salbutamol was negative (FEV1 \uparrow 5%; FEF₂₅₋₇₅

	Pre-BD			Post-BD			Cambio
	Real	PRON	%Pron	Real	%Pron	Cambio	
ESPIROMETRÍA / SPIROMETRY							
FVC (L)	2,43	2,59	94	*2,14	*82	*-12	
FEV1 (L)	1,90	2,17	87	1,99	92	5	>12%
FEV1/FVC (%)	78	84	93	93	111	19	
FEF 25% (L/sec)	*2,77	4,29	*65	*3,12	*73	13	
FEF 75% (L/sec)	0,95	1,56	*61	*1,03	*66	9	
FEF 25-75% (L/sec)	*1,69	2,67	*63	*1,94	*73	15	>35%
FEF Max (L/sec)	*2,94	4,82	*61	*3,32	*69	13	
FIVC (L)	*1,68	2,59	*65	*2,15	*83	28	
FIF Max (L/sec)	1,42			2,34		65	

Figura 1. Prova de broncodilatação com salbutamol negativa
Figure 1. Bronchodilator challenge with salbutamol negative

broncodilação com salbutamol negativa (FEV1 ↑ 5%; FEF₂₅₋₇₅ ↑ 15%) (Figura 1). Prova de metacolina normal. Óxido nítrico no ar exalado (FeNO) (analisador S.I.R. N-6008) elevado: 34ppb.

Diagnóstico: bronquite eosinofílica com sensibilização a ácaros do pó doméstico, *Tyrophagus* e epitélio de cão.

Tratamento: budesonido inalado 200 mcg/dia, montelukast 5 mg/dia, imunoterapia específica por via subcutânea com extracto de *D. pteronyssinus* e *D. farinae*.

Evolução: desaparecimento paulatino da tosse, melhoria da função respiratória (Figura 2) e diminuição do FeNO (que baixou para 18ppb) aos 5 meses de tratamento. Actualmente mantém a mesma terapêutica.

↑ 15%) (Figure 1). Methacholine challenge test was negative. There were high levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO): 34ppb (Analyser S.I.R. N-6008).

The diagnosis was eosinophilic bronchitis with sensitisation to house dust mites, *Tyrophagus* and dog dander. The treatment was inhaled budesonide 200 mcg/day, montelukast 5 mg/day and specific subcutaneous immunotherapy with extract of *D. pteronyssinus* and *D. farinae*.

There was gradual disappearance of the cough, improved lung function (Figure 2) and reduced FeNO (to 18ppb) after five months of treatment. The patient is currently on the same therapy.

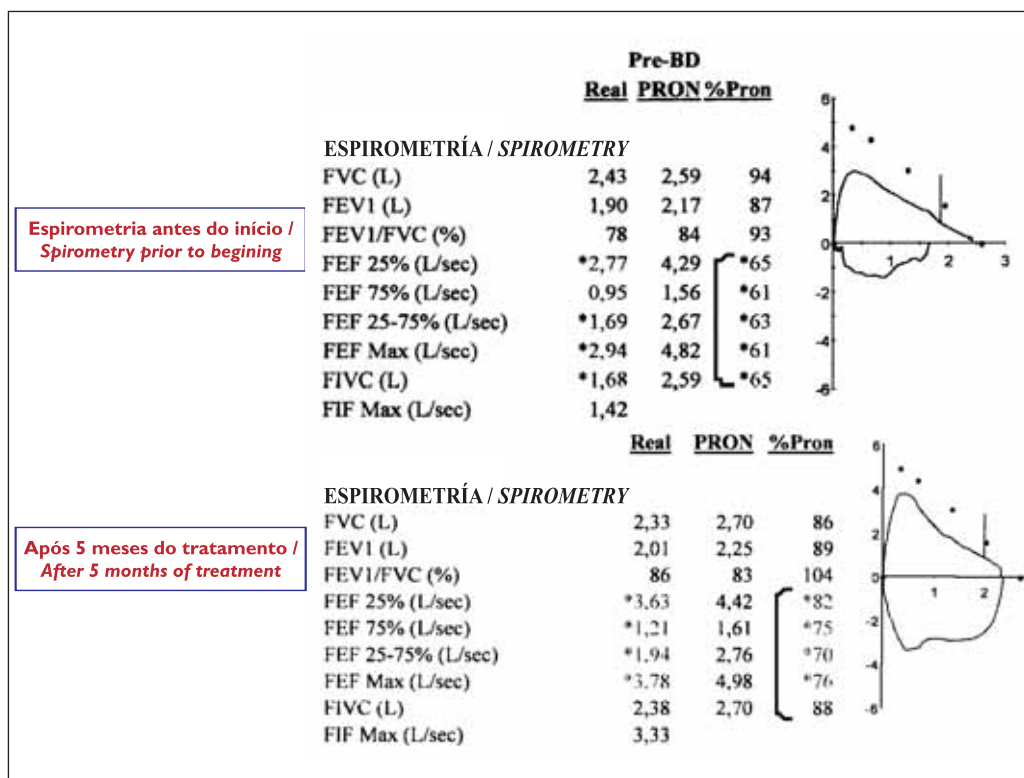


Figura 2. Melhoria da função respiratória, 5 meses após o início do tratamento
 Figure 2. Improved lung function after five months of treatment

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS

O diagnóstico de bronquite eosinofílica foi baseado na constatação de um único sintoma: tosse seca, não produtiva, persistente, durante vários meses, com aumento progressivo da sua frequência e intensidade. Durante toda a sua evolução nunca se verificaram sintomas acompanhantes de dispneia ou sibilância. Em primeiro lugar, realizou-se radiografia de seios perinasais, cuja normalidade permitiu excluir o diagnóstico actual de sinusite maxilar, que havia tido há 4 anos. No estudo complementar demonstrou-se inflamação da mucosa brônquica (aumento do FeNO) e, como consequência, redução dos valores de FEF₂₅₋₇₅. A prova de broncodilatação negativa e a ausência de resposta à provocação com metacolina excluem a presença de hiperreactividade brônquica. A eosinofilia sanguínea e o aumento da IgE sérica total levaram a pensar num processo alérgico, entretanto demonstrado por testes de sensibilidade cutânea por picada e IgE específicas positivas para aeroalergénios. Mesmo não tendo sido possível a obtenção de esputo induzido para confirmar a presença de eosinófilos nos brônquios, os dados obtidos são suficientes para fundamentar o diagnóstico de acordo com o estabelecido na literatura^{2,3} e com diversos trabalhos que mostram que a valorização do FeNO pode ser suficiente para o diagnóstico, dada a equivalência dos seus resultados com as contagens de eosinófilos no esputo^{4,5,6}.

A tosse crónica é um sintoma dominante em muitos processos respiratórios, tanto em adultos como em crianças. O diagnóstico correcto deve ser o objectivo principal, antes de estabelecer um tratamento baseado em conceitos amplamente superados, como o da “tosse como equivalente asmático”⁷. A mucosa e o músculo liso constituem duas estruturas básicas da árvore brônquica. A inflamação da mucosa, como consequência de uma reacção alérgica, pode estar associada a broncolabilidade do músculo liso (hiperreactividade brônquica). A coincidência de ambos é a base patogénica da asma, de acordo com a definição do *Global Initiative for Asthma* (GINA); por outro lado, quando existe somente inflamação da mucosa (elevação do FeNO), poderemos estar perante bronquite eosinofílica e não perante asma^{2,5}.

DISCUSSION AND COMMENTS

The diagnosis of eosinophilic bronchitis was based on a single symptom: persistent, dry, unproductive cough over several months, progressively increasing in frequency and intensity. No other accompanying symptoms of dyspnoea or wheezing were ever seen as the cough progressed. First the normal perinasal sinuses X-ray allowed us to rule out the diagnosis of maxillary sinusitis, which the patient had four years earlier. The diagnostic work-up revealed inflammation of the bronchial mucosa (increased FeNO) and consequent reduced FEF₂₅₋₇₅ values. The negative bronchodilation and lack of response to methacholine challenge ruled out bronchial hyperreactivity. Blood eosinophilia and increased total serum IgE raised the question of an allergic process, later shown by sensitisation in skin prick tests and specific IgE positive to aeroallergens. Even though it was not possible to obtain a sputum sample to confirm the presence of bronchial eosinophils, the data obtained was enough to substantiate a diagnosis in line with that established in the literature^{2,3} and in several studies that show that the FeNO reading can be enough for diagnosis, given the equivalence of its results to a sputum eosinophil count⁴⁻⁶.

Chronic cough is a symptom common to different conditions of the respiratory system in both adults and children. A correct diagnosis should be the main aim, before instituting a treatment based on extremely outdated concepts, such as ‘cough-variant asthma’⁷. The mucosa and the smooth muscle are two basic bronchial structures. Inflammation of the mucosa as the result of an allergic reaction can be associated to bronchial lability of the smooth muscle (bronchial hyperreactivity). The co-existence of the two is the pathogenic basis of asthma, according to the definition of the *Global Initiative for Asthma* (GINA). On the other hand, when there is only inflammation of the mucosa (increased FeNO), it may be eosinophilic bronchitis and not asthma^{2,5}.

Relativamente à patogenia da asma, a broncolabilidade, que facilita a constrição do músculo liso, é um factor fundamental. Segundo a genética, a broncolabilidade é devida, por um lado, à presença de mastócitos no músculo liso brônquico⁸ e, por outro, possivelmente, a uma maior produção de factor de crescimento do endotélio vascular, detectado na asma mas não na bronquite eosinofílica. As propriedades biológicas deste factor são a indução da angiogénese e o aumento da permeabilidade vascular, pela activação dos receptores de alta afinidade das células endoteliais, podendo causar edema e participar na remodelação brônquica⁹.

A prevalência da bronquite eosinofílica não está bem estabelecida, ainda que se admita que em crianças assuma uma incidência inferior à verificada entre adultos¹⁰. É possível que alguns doentes com tosse crónica como único sintoma sejam diagnosticados como asmáticos sem que se efectuem provas respiratórias que demonstrem a broncolabilidade, factor fundamental para assegurar um correcto diagnóstico¹¹. Não obstante, o tratamento é similar ao da asma, salvo que não estão indicados, por ineficácia, os beta-agonistas². Os corticóides inalados e o montelucaste, bem como a imunoterapia específica, quando indicada após estudo alergológico adequado, são os tratamentos recomendados, os quais foram efectuados neste doente^{12,13}. Neste caso, a sua eficácia demonstrou-se pela melhoria do FEF₂₅₋₇₅, bem como pelo desaparecimento da tosse.

A precocidade do diagnóstico e início do tratamento são determinantes para a boa evolução do processo. Ainda assim, podem aparecer sintomas mais característicos de asma (dispneia, sibilância), ao produzir-se hiperreactividade brônquica em consequência da inflamação persistente e subsequente remodelação brônquica^{14,15}. Em adultos, possivelmente pelo diagnóstico tardio, o prognóstico é muito variável. Segundo Berry *et al*¹⁶, de 32 doentes tratados com corticóides inalados e seguidos durante mais de 1 ano (média de 3,1 anos), apenas um ficou assintomático, enquanto nos demais se observou persistência dos sintomas (66%), asma (9%) ou obstrução permanente do fluxo aéreo (16%).

Bronchial lability, which facilitates the constriction of the smooth muscle, is a fundamental factor in the pathogenesis of asthma. According to genetics, bronchial lability is due, on the one hand, to the presence of mast cells in the smooth bronchial muscle⁸ and, on the other, to a possible greater production of vascular endothelial growth factor, detected in asthma but not in eosinophilic bronchitis. The biological properties of this factor are the induction of angiogenesis and increased vascular permeability, via activation of high-affinity receptors of the epithelial cells, which could cause oedema and play a part in bronchial remodelling⁹.

The prevalence of eosinophilic bronchitis is not fully known, although it is said to be smaller in children than in adults¹⁰. It is possible that some patients with chronic cough as a single symptom are diagnosed with asthma without undergoing lung function tests to demonstrate bronchial lability, a fundamental factor in making a correct diagnosis¹¹. Treatment of eosinophilic bronchitis is, however, similar to that of asthma, except for beta-agonists not being indicated, due to their inefficacy². Inhaled corticosteroids and montelukast, along with specific immunotherapy when indicated by a suitable allergological study, are the recommended treatments, and they were prescribed for our patient^{12,13}. Here, their efficacy was shown by the improved FEF₂₅₋₇₅ and the disappearance of the cough.

Early diagnosis and treatment are crucial for good clinical improvement. Even so, symptoms more characteristic of asthma (dyspnoea, wheeze) could develop, with bronchial hyperreactivity resulting from the persistent inflammation and subsequent bronchial remodelling^{14,15}. The prognosis is very variable in adults, possibly due to late diagnosis. According to Berry *et al*¹⁶, of 32 patients treated with inhaled corticosteroids and followed up for over a year (mean of 3.1 years), only one remained asymptomatic while the remainder had persistent symptoms (66%), asthma (9%) or permanent airflow obstruction (16%).

CONCLUSÃO

Em todas as crianças com tosse persistente como sintoma único, e após terem sido excluídas outras etiologias⁴, é necessário aprofundar a exploração da função respiratória (espirometria, estudo da broncolabilidade) e do estudo alergológico antes de iniciar um tratamento empírico ou de prova.

AGRADECIMENTOS

Às Ajudantes Técnicas Sanitárias do departamento de provas funcionais respiratórias da Secção de Imunoalergologia do Hospital de Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, pela sua colaboração.

À Dra M. Dias da Costa e M. Muñoz-Alcaide, pela sua contribuição para a tradução.

Conflitos de interesse: nenhum.

Financiamento: nenhum

Contacto / Contact:

e-mail: 5314fml@comb.cat

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Barbi E, Longo G. Chronic and recurrent cough, sinusitis and asthma. Much ado about nothing. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 (Suppl 18):22-4.
2. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):116-21.
3. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
4. Fujimura M, Ohkura N, Abo M, Furusho S, Waseda Y, Ichikawa Y, et al. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma. *Respirology* 2008;13:359-64.
5. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134:990-5.
6. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr* 2009;155:211-6.
7. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):260-83.
8. Brightling CE, Bradding P, Simón FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-701.
9. Kanazawa H, Nomura S, Yoshicawa J. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1125-30.
10. Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC, Toneguzzi RC, Wark PAB, Wilson AJ, et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze but

CONCLUSION

In all children with persistent cough as the only symptom, and once other aetiologies have been ruled out⁴, lung function should be investigated in depth (spirometry, bronchial lability) and an allergological study should be performed before starting symptomatic or empirical treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

To the Health Technicians of the lung function unit of the Allergy and Clinical Immunology Unit of the Hospital de Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, for their help.

To Dr M. Dias da Costa and M. Muñoz-Alcaide for their contribution to translation.

Conflict of interest disclosure: none.

Funding: none

is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:977-81.

11. Koh YY, Park Y, Kim CK. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of wheezing development in patients with cough-variant asthma. *Allergy* 2002; 57:1165-70.
12. Haahtela T. Eosinophilic bronchial inflammation. Early intervention with inhaled corticosteroids. *Allergy Clin Immunol Int (WAO)* 2004;16:4-8.
13. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med* 2009; 103:296-300.
14. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, et al. Vascular remodelling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:813-9.
15. Siddiqui S, Gupta S, Cruse G, Halder P, Entwistle J, McDonald S, et al. Airway wall geometry in asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2009;64:951-8.
16. Berry MA, Hargadon B, McKenna, Shaw D, Green H, Brightling CE, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601.